

BULLETIN  
DE  
L'ACADÉMIE NATIONALE  
DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel  
et Raymond ARDAILOU, Secrétaire adjoint

*Rédacteur en chef* : Professeur Jean CAMBIER  
*Adjointe à la Rédaction* : Odette de MONTS



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE  
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06  
<http://www.academie-medecine.fr>



# BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel  
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

*Rédacteur en chef* : Professeur Jean CAMBIER  
*Adjointe à la Rédaction* : Odette de MONTS

*Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioreserch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).*

## sommaire

---

### Séance dédiée à l'Obstétrique

**877 Présentation**

*Gilles Crépin*

**879 L'accompagnement des parents face à une mort annoncée en périnatalité : pour l'introduction d'une démarche de soins palliatifs en maternité et en néo-natalogie**

Dealing with parents facing imminent death of their neonate : introducing palliative care in maternity wards and neonatal intensive care units  
*Laurent Storme, Isabelle de Mézerac*

**891 Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale : implications médico-légales**  
Perinatal asphyxia and cerebral palsy : medicolegal implications  
*Claude Racinet, Pascale Hoffmann*

**903 Douleur fœtale : conséquences immédiates et à long terme**  
Fetal pain : immediate and long term consequences  
*Véronique Houfflin Debarge, Isabelle Dutriez, Benoît Pusniak,  
Eléonore Delarue, Laurent Storme*

### **Séance dédiée à la prédisposition et à la résistance génétiques aux maladies infectieuses**

**913 Présentation**  
*Jean-Yves Le Gall*

**915 Conférence invitée**  
**Prédisposition génétique à l'encéphalite herpétique chez l'enfant**  
Genetic predisposition to herpetic meningo-encephalitis in children  
*Jean-Laurent Casanova, Marc Tardieu, Laurent Abel*

**923 Génétique et sensibilité aux papillomavirus : le modèle de l'épidermodysplasie verruciforme**  
Genetics and susceptibility to human papillomaviruses : epidermodysplasia verruciformis, a model disease  
*Gérard Orth*

**943 Génétique humaine de la tuberculose**  
Human genetics of tuberculosis  
*Laurent Abel, Jean-Laurent Casanova*

### **Communications**

**953 Les accidents chez les adolescents et jeunes majeurs : une population de 350 sujets de 12 à 20 ans. Etude des circonstances de survenue et des facteurs de risque. Proposition concernant le risque de récurrence à partir d'une échelle d'évaluation dite ECARR**  
Accidents in a population of 350 adolescents and young adults : circumstances, risk factors and prediction of recurrence  
*Daniel Marcelli, Pierre Ingrand, Magali Delamour, Isabelle Ingrand*

**969 Examen dynamique du muscle élévateur de l'anus de la femme par modélisation vectorielle 3D IRM : étude préliminaire**  
Dynamic study of the female levator ani muscle using MRI 3D vectorial modeling  
*Vincent Delmas, Olivier Ami, Marie-Thérèse Iba-Zizen*

**983 La mort subite cardiaque : un défi scientifique majeur**  
Sudden cardiac death, a major scientific challenge  
*Michel Haissaguerre, Meleze Hocini, Frédéric Sacher, Ashok Shah*



- 997 Arythmies ventriculaires, mort subite et insuffisance cardiaque**  
Ventricular arrhythmias, sudden death and heart failure  
*Jean-Paul Bounhoure, Michel Galinier, Serge Boveda, Jean-Paul Aibenque*
- 1009 Asthme sévère : nouvelles cibles thérapeutiques**  
Severe asthma : new therapeutic targets  
*Michel Aubier*

## Rapports

- 1021 10-07 Réflexions relatives au rapport d'information n° 2235 de la mission parlementaire sur la révision des lois de bioéthique**  
Revision of French bioethics legislation  
*Yves Chapuis, Pierre Jouannet, Raymond Ardaillou (au nom d'un groupe de travail)*
- 1033 10-08 La prévention médicale de la récidive chez les délinquants sexuels**  
**Medical prevention of recidivism by sexual delinquents**  
*Edwin Milgrom, Philippe Bouchard, Jean-Pierre Olié (au nom d'un groupe de travail)*
- 1045 10-09 Santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée.**  
**Rôle du médecin traitant**  
**Health risks of long-distance air travel. Role of the general practitioner**  
*Jacques Bazex, Emmanuel-Alain Cabanis (au nom d'un groupe de travail)*
- 1071 10-10 Le secourisme en France. Panorama et perspectives**  
First aid in France. Current situation and future perspectives  
*Alain Larcan, Henri Julien*

## Informations

- 1095 Assurance maladie. Un état des lieux**  
French national health insurance. The current situation  
*Michel Huguier, Michel Lagrave, Aline Marcelli, Claude Rossignol, Jean-Paul Tillement (au nom de la Commission VIII — Assurance maladie)*
- 1105 La chirurgie cardiaque en Chine en 2010**  
Cardiac surgery in China in 2010  
*Daniel Loisançe*

## Communiqués

- 1115 Expositions aux rayons ultraviolets artificiels : leur danger n'est toujours pas suffisamment pris en compte.**  
*Jean Civatte et Jacques Bazex*

**1117 Le conflit d'intérêt**  
*Pierre Joly (au nom d'un groupe de travail)*

**1121 Sur les eaux de distribution publique**  
*Claude Boudène*

### **Chronique historique**

**1123 Historique de l'assurance maladie, de sa création à nos jours**  
History of the French healthcare insurance system  
*Gérard Milhaud, Michel Lagrave*

### **Présentation d'ouvrages**

**1137 BATTIN J. — *Un médecin précurseur : Jean Hameau (1779-1851) et le bassin d'Arcachon autrefois.*** Paris, Entre deux mers édit., 2008, 95 p.  
*Présenté par Léon Le Minor*

**1138 JOUANNET P., PALAY VINCENT C. (sous la direction de) — *L'embryon, le fœtus et l'enfant.*** Paris, Editions Eska, 2009, 344 p.  
*Présenté par Claudine Bergoignan Esper*

### **Vie de l'Académie**

**1141 Bilan des activités de Janvier 2009 à mai 2010. Commission XI (Nutrition, diététique, eaux de consommation et risques alimentaires)**  
*Alain Rerat, Jean-Paul Laplace*

**1155 Séance délocalisée à Montpellier, de l'Académie nationale de médecine, le mardi 15 juin 2010 sur environnement et santé**  
**Diabète et obésité au carrefour de la génétique et de l'environnement**  
*Claude Jaffiol*

**1159 Environnement et cancers : perturbateurs endocriniens : existe-t-il un risque cancérigène ?**  
*Henri Rochefort, Patrick Balaguer*

**1165 Actes**

### **Recommandations aux auteurs**

**1179 Instructions**

### **Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine**

**1181 Tarifs et modalités**

## Séance dédiée à l'Obstétrique

### PRÉSENTATION

Gilles CREPIN \*

Permettez-moi, tout d'abord, de remercier notre Président, d'avoir accepté avec le Comité de Rédaction et le Conseil d'Administration, l'idée d'une séance dédiée à l'obstétrique, sans thème défini mais dont les sujets ont, en commun, le même fil conducteur : la souffrance.

Souffrance maternelle et parentale, quand au cours de la grossesse se révèle une anomalie morphologique ou staturo-pondérale liée à une affection létale qui entraîne la mort du fœtus en fin de grossesse, au cours de l'accouchement ou dans les premiers jours de la vie. Bien sûr pour ces futures mères désemparées par l'annonce d'une situation dramatique imprévue, le recours légal à l'interruption médicale de grossesse est possible. Mais certaines, sinon beaucoup d'entre elles ne sont pas en mesure d'assumer cette décision. Par contre, toutes ont un immense besoin d'accompagnement. Cette démarche qualifiée de soins palliatifs, sera abordée par le Professeur Laurent Storme (responsable de la réanimation néonatale au CHRU de Lille, confronté par ailleurs à la survie incertaine des grands prématurés), et Madame Isabelle de Mézerac, (bénévole, non médecin) qui, à la suite d'une expérience personnelle, a créé et préside l'Association pour les soins palliatifs en maternité (SPAMA).

Souffrance maternelle et familiale, quand au cours de l'accouchement, une anoxie néonatale sévère provoque des lésions irréversibles du cerveau entraînant la mort du fœtus, ou pire encore une infirmité motrice et cérébrale. À la souffrance et à l'investissement affectif s'ajoute très vite — et d'autant plus vite qu'il y a le sentiment d'une information parcellaire voire d'un manque de transparence — le souci légitime d'élucider les circonstances exactes de l'accouchement et de déterminer d'éventuelles responsabilités.

Le Professeur Claude Racinet envisagera cette question sensible. Professeur de gynécologie obstétrique au CHU de Grenoble il s'est, depuis plusieurs années, investi en tant qu'expert dans les imperfections, les incertitudes voire les errances juridiques liées à ces situations particulièrement douloureuses pour les familles,

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : crepin.gilles@neuf.fr

mais aussi délicates et source de souffrance, pour les obstétriciens et les sage-femmes quand ils sont mis en cause.

Souffrance physique, souffrance fœtale enfin.

Le fœtus a longtemps été considéré comme un être inerte, tout au moins indifférent au monde extérieur. Fort heureusement il dispose maintenant d'un authentique statut de personne et nous savons depuis plusieurs décennies que le fœtus acquiert progressivement dès le deuxième trimestre de grossesse toutes les capacités sensorielles de l'adulte : le toucher, l'ouïe, l'odorat et même la vue...

Se pose de facto la question de la douleur. Certains profanes ont tenté d'y répondre, le polémiste Jean Hedern Hallier ne prétendait-il pas qu'il se souvenait du forceps qui l'avait fait naître !

Plus sérieusement, le Professeur Véronique Houfflin-Debarge va nous faire part des avancées récentes dans ce domaine difficile à appréhender. Professeur de gynécologie-obstétrique et responsable de médecine fœtale à l'Hôpital Jeanne de Flandre de Lille, elle poursuit parallèlement des recherches sur la douleur fœtale et plus globalement sur la réactivité fœtale, grâce à une expérimentation animale rigoureuse et sophistiquée.

Tels sont les sujets de cette séance dédiée qui ont, en commun, outre leur singularité, d'aborder des questions tout à fait inhabituelles mais oh combien importantes de l'obstétrique moderne.

## COMMUNICATION

### **L'accompagnement des parents face à une mort annoncée en périnatalité : pour l'introduction d'une démarche de soins palliatifs en maternité et en néo-natologie**

MOTS-CLÉS : DIAGNOSTIC PRÉNATAL. SOINS INTENSIFS NÉONATALS. MALADIES DU NOURRISSON ET DU NOUVEAU-NÉ/MORTALITÉ. SOINS PALLIATIFS. ACCOMPAGNEMENT DE LA FIN DE LA VIE. INFORMATION AUX PARENTS.

#### *Dealing with parents facing imminent death of their neonate : introducing palliative care in maternity wards and neonatal intensive care units*

KEY-WORDS (Index medicus) : PRENATAL DIAGNOSIS. INTENSIVE CARE, NEONATAL. INFANT, NEWBORN, DISEASE/MORTALITY. PALLIATIVE CARE. HOSPICE CARE. PARENTAL NOTIFICATION

Laurent STORME \*, Isabelle de MÉZERAC \*\*

## RÉSUMÉ

*Dans le cadre du diagnostic anténatal d'une maladie potentiellement létale pour un enfant à naître, les parents se retrouvent pris dans une telle tourmente que l'interruption médicale de grossesse apparaît souvent comme la moins mauvaise des solutions. Pourtant l'approche de la mort et le deuil à venir laissent entrevoir une situation d'une grande complexité. Face à ce drame, un certain nombre de parents souhaite redonner du sens à leur fonction, en accompagnant leur bébé jusqu'à son décès. Une démarche de soins palliatifs peut alors s'appliquer dans ce contexte, en considérant le bébé à naître « comme un vivant parmi les vivants », la grossesse comme le premier chapitre de toute vie humaine et la mort comme un processus naturel. Cette démarche qui vient s'inscrire en maternité et en néonatalogie implique une cohérence dans le temps des informations données aux parents et la mise en œuvre d'un projet de vie leur laissant une large place. Une procédure collégiale, ancrée sur le refus de l'obstination déraisonnable et la primauté du confort du bébé, permet de constituer un cadre*

\* Service de réanimation néonatale, Hôpital Jeanne de Flandre, 59037 Lille cedex, laurent.storme@chru-lille.fr

\*\* Bénévole d'accompagnement, présidente de l'association SPAMA (Soins Palliatifs et Accompagnement en Maternité), 18, chemin de la Vacquerie, 59170 Croix, contact@spama.asso.fr

Tirés à part : Professeur Laurent STORME, même adresse

Article reçu le 18 mai 2010, accepté le 31 mai 2010

*porteur où chacun peut trouver sa place. Ces nouvelles demandes parentales méritent d'être comprises afin d'être bien accompagnées.*

## SUMMARY

*Following antenatal diagnosis of a lethal disorder, some parents are so overwhelmed by grief that therapeutic abortion is seen as the least traumatic option. However, the impending death and anticipated mourning create a particularly complex emotional situation. When faced with such dramatic circumstances, some parents seek to restore meaning to their parenthood by accompanying their baby through to the end of its life. Methods derived from hospice care may be appropriate in such situations, considering the unborn child as " a living being among the living ", pregnancy as the first chapter of every life, and death as a natural process. This approach, which may be adopted in maternity wards and neonatal intensive care units, requires the medical team to provide consistent information to the parents and to ensure their close involvement. These new parental demands must be clearly understood if they are to be met as effectively as possible.*

## INTRODUCTION

La mort restera toujours la grande épreuve de la vie. Quand elle s'introduit dans le temps périnatal, le défi à relever est majeur tant ce désordre dans l'ordre de la vie vient perturber le sens de la maternité. « *Moins le défunt aura vécu, plus sa vie restera une vie en puissance* » (Aristote) : tel est bien le drame des parents qui perdent un tout-petit et ne peuvent garder en mémoire que quelques fragments de vie pour se reconstruire. Le paradoxe de ces toutes petites vies, coincées entre une naissance et une fin de vie, est bien de nous interpeller dans ce qui est le plus innommable pour l'avenir d'un enfant, sa mort déjà annoncée.

La démarche des soins palliatifs, en introduisant un autre rapport au temps et un nouveau regard sur le malade, en rappelant l'exigence de l'accompagnement et des soins à donner, permet de redonner sens à la fin de vie, même s'il est impossible d'en évacuer tout le tragique. Vouloir introduire dans le contexte de la maternité le paradigme des soins palliatifs peut sembler inconvenant, voire inconcevable pour certains. Et pourtant, ne serait-ce pas là l'occasion de tenter de remettre du sens dans ces situations dramatiques, en étendant cette démarche « *comme la suite logique du mouvement, à l'accompagnement des familles dans l'anticipation d'un deuil périnatal* » [1] ? Afin de permettre à chacun, soignants et parents, d'aborder ensemble ce temps raccourci entre vie et mort pour « *vivre paisiblement et que peut-être il n'y avait pas grand chose à faire de plus pour l'autre* » [2].

## Les enjeux de ces situations périnatales

### *Devenir parents quand la vie et la mort s'entremêlent*

Le premier enjeu d'une maternité est bien celui de ce *devenir parent* qui, en décidant de donner la vie, propulse une femme, un couple dans un à-venir avec un autre que

soi-même et fait émerger une nouvelle identité dans sa propre vie. Au-delà du rêve d'immortalité et de la valorisation de soi-même que cela peut chercher à combler, la grossesse devient un investissement majeur, parfois très précoce, qui fait passer la future mère de l'expression « *je suis enceinte* » à celle annonciatrice de l'autre, « *j'attends un enfant* ». Cette attente est bien une période de maturation, mais aussi de fragilité psychologique en raison de tous les remaniements intérieurs qui sont en cours. Les grossesses d'aujourd'hui sont devenues, pour beaucoup, le temps d'une nouvelle relation avec l'enfant à naître, en raison de la qualité des échographies actuelles et de leur signification : « *Si l'échographie confère au fœtus le statut d'un être vivant autonome, ce n'est pas uniquement par la grâce de la simple image. C'est surtout par l'animation de cette image en temps réel* »[3]. L'enfant quand il naîtra n'est plus complètement ce merveilleux petit inconnu, pour avoir été pendant des mois suivi et reconnu dans son développement.

Dans un tel contexte, l'annonce d'une maladie grave et incurable crée un cataclysme émotionnel où *plus rien ne sera jamais comme avant* et il n'existe pas de bonne manière de rompre le rêve parental [4]. La rupture engendrée dans l'identité émergente des parents va soulever toutes les réactions psychiques habituelles pour tenter de s'en protéger : confusion, déni, sidération, fuite, colère, dépression. La fragilité de l'être et l'éphémère de la vie émergent là brutalement au cœur de cette vie naissante et font perdre sens au projet de devenir parent, en raison de l'effet antinomique entre maternité et mort, de l'invasion de l'anomalie dans la représentation de l'enfant et de la culpabilité ressentie autour de sa conception. Dans *ce temps suspendu* du diagnostic anténatal, seul le concept de « *souffrance globale* » (« *total pain* »), élaborée par Cicely Sanders, initiatrice du mouvement des soins palliatifs, permet de rendre compte de l'étendue indicible de cette souffrance.

Le deuil à venir, ce deuil périnatal enfin sorti de la conspiration du silence qui l'entourait jusque-là, sera tout sauf un deuil minimal. Quand l'enfant ne survit pas à ses parents, le rêve du prolongement de soi est brisé mais aussi l'image de soi. Le processus de parentalité est brutalement stoppé, la représentation de tout ce qui ne sera plus est sans fin dans la tête des parents. Cet à-venir devient sans avenir ; tous les futurs se sont effondrés ; mais en plus, ce passé trop court, où il n'y a pas eu grand chose à vivre, doit être admis comme une vie en soi, la vie de son enfant à naître ou juste né. C'est bien un double deuil qu'il faudra surmonter, le deuil de son enfant et le deuil de soi-même comme parent de cet enfant, dans l'unicité du lien qui se noue : « *la mort de cet enfant, c'est comme l'ombre de la mère indissociable de son image créée* » [5].

### ***Pour l'émergence d'une liberté***

En raison de son caractère sidérant et profondément injuste, l'approche de la mort en maternité est si bouleversante qu'elle en fait parfois oublier la vie. Comme « *événement humain vécu sous le double signe de l'irréversibilité et de l'unicité* » [6], la mort crée toujours une rupture inéluctable dans la relation et son anticipation ne

règle en rien le vide de l'absence qu'il faudra supporter un jour : « *Parce que la vie n'est pas indéfinie, parce que les jours sont comptés, ils comptent. L'acceptation de la mort permet à l'homme de conquérir intensité et authenticité* » [6]. Puisque tout être humain est unique et imbriqué dans l'humanité entière, par les liens qui le relient à son histoire familiale, sa mort en maternité doit pouvoir être abordée avec une profonde attention afin d'ouvrir un espace où une très courte destinée d'enfant n'aurait pas moins de sens qu'une autre [7].

Face au chaos intérieur provoqué par le diagnostic d'une maladie potentiellement létale, les parents sont comme *remis entre les mains* des soignants qui ont à contenir ce chaos et doivent les aider à reconstruire l'unité en eux, par leur empathie et leur attitude congruente, afin de leur faire retrouver une certaine autonomie et leur ouvrir le champ de tous les possibles. L'interruption de la grossesse peut apparaître comme la moins mauvaise des solutions mais, pour un certain nombre de parents, elle semble bien incohérente face à une mort annoncée et contraire à leur désir profond, inexprimable parfois, eux qui cherchent à vivre autre chose devant la surprenante destinée de leur enfant. Ces demandes d'accompagnement viennent alors bousculer les habitudes des services de maternité et soulèvent la question de leur prise en charge [8].

### ***Cohérence du projet, de la période anténatale au post natal***

L'organisation des soins périnataux en réseaux, avec transfert *in utero* d'une maternité à une autre en cas de diagnostic grave, amène à une multiplication des intervenants auprès des parents ; elle accroît le risque d'incohérence dans ce qui peut leur être transmis. La difficulté à assurer cette continuité et cette cohérence est accentuée par les différences de point de vue sur une même situation que peuvent avoir les soignants. Des divergences dans les informations pronostiques sont aussi source d'incompréhension et de perte de confiance. Dans le temps du dialogue entre les parents et les soignants, il apparaît pourtant essentiel que la prise en charge offre un cadre cohérent, montrant que tous les intervenants travaillent ensemble pour les mêmes objectifs, afin de contenir les angoisses de chacun.

Une meilleure cohérence spatiale — entre les différents sites successifs — et temporelle — entre les périodes ante et postnatale — semble donc nécessaire à la mise en place d'un projet de soins palliatifs. La succession d'interlocuteurs au sein d'un même service rend important l'effort de transmission de l'information dispensée. Des entretiens communs obstétrico-pédiatriques doivent être organisés. Il faut pouvoir décrire la prise en charge dans sa globalité en anticipant sur les différentes modalités évolutives possibles. Les équipes élaborent un document écrit destiné à assurer la continuité et la cohérence de l'information : le dossier médical est le support de cette transmission entre les soignants. Cela impose qu'on y fasse mention de l'état du dialogue avec les parents. L'identification d'un référent au sein de l'équipe soignante est aussi un moyen de faciliter la continuité et la cohérence de l'information. La cohésion d'équipe devient effective lorsqu'il y a consensus sur les choix opérés dans une démarche collégiale.



## Les soins palliatifs en maternité et en néonatalogie, une démarche d'accompagnement

### *Bases légales et humaines*

La démarche d'accompagnement d'un tout-petit vers son décès s'inscrit dans le cadre légal actuel : au-delà de la loi du 17 janvier 1975, dite loi Veil, qui autorise l'interruption de la grossesse à la demande des parents mais n'en fait pas une *obligation de faire*, il est rappelé par la loi du 4 mars 2002, dite loi Kouchner, l'obligation donnée au médecin d'informer son patient de toutes les possibilités qui s'offrent à lui, afin de respecter le principe d'autonomie de la personne. Enfin la loi du 25 avril 2005, dite loi Leonetti, ouvre à chacun, quel que soit son âge, l'accès aux soins palliatifs. Dans le cadre d'une information loyale et éclairée, les possibilités d'accompagner, dans une démarche palliative, un enfant à naître atteint d'une maladie potentiellement létale doivent pouvoir être présentées et expliquées aux parents.

Parce que *la médecine guérit parfois, soigne souvent mais peut toujours accompagner*, les soins palliatifs sont une pratique médicale faite autant de soins, d'attentions que de moyens techniques, « *dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale* », où le malade est considéré comme « *un être vivant* » et « *la mort comme un processus naturel* » [9]. Avec l'accueil de la fragilité de l'autre, c'est toute notre société qui manifeste alors son humanité. Cette démarche peut alors s'appliquer en maternité en cas de diagnostic anténatal défavorable : l'enfant à naître porteur d'une anomalie ou d'une maladie ne se réduit pas à ce diagnostic. Poursuivre sa grossesse n'est pas l'attente d'une mort, mais l'accompagnement d'une vie aussi courte soit-elle, dans un temps considéré comme le premier chapitre de toute vie humaine. Cette relation à l'enfant restaure les parents dans leurs compétences : malgré le drame à vivre, ils peuvent redevenir acteurs de la situation par la nomination de leur enfant, par l'attention à son quotidien et le suivi de soins qui se met en place [10]. Ce regard de parents, même distancié sur la maladie, permet de s'ouvrir, dès la période prénatale, à l'accompagnement d'un tout-petit entouré de sa famille.

Une vie naissante qui se termine est toujours un cursus hors norme de la vie, mais reste bien un parcours de vie en lui-même. « *Etre enfant n'est pas d'abord une question d'âge, mais de filiation* » [11]. La naissance, même si elle est devenue aujourd'hui une frontière bien souvent transparente dans la fonction parentale, permet la rencontre d'un visage, d'une voix, d'un corps vivant à déposer dans des mains de parents. Les rites qui vont alors suivre viennent inscrire l'enfant dans une histoire familiale pour que cette vie, si elle doit être courte, soit pleinement une vie qui compte pour chacun [12].

### *Définition des soins palliatifs en maternité et néonatalogie*

Les soins palliatifs sont des « *soins actifs et continus d'accompagnement physiques, psychologiques, spirituels et sociaux envers des personnes et leur entourage* » [9]. Ils

ont pour objectifs de soulager la douleur et l'inconfort, d'améliorer le confort et la qualité de vie et d'éviter les investigations et traitements déraisonnables. Les soins palliatifs impliquent implicitement le refus de provoquer intentionnellement la mort. Tous ces traits généraux peuvent s'appliquer à l'égard d'un nouveau-né atteint d'une malformation ou d'une maladie potentiellement létales, que le diagnostic soit posé en anténatal ou en postnatal. Il s'agit donc bien d'un nouveau projet de vie, même si celle-ci doit être brève, au cours duquel le décès est probable et accepté.

### *Mise en œuvre de ces soins*

La mise en œuvre des soins palliatifs implique l'identification de situations d'obstination déraisonnable, la décision de renoncer à certains soins curatifs et la mise en place d'un autre projet de soins. La loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie indique que la décision de soins palliatifs appartient au médecin en charge du patient, après une discussion collégiale et après avoir recueilli l'avis d'un consultant indépendant de l'équipe soignante. Les titulaires de l'autorité parentale sont informés de la décision. Dans ce texte législatif, l'implication des parents dans le processus décisionnel n'est pas explicite. Seul le recueil de leur avis, et non leur consentement, est nécessaire.

Pourtant il semble difficilement concevable qu'un projet de soins palliatifs concernant un nouveau-né ne soit pas élaboré conjointement avec les parents, en raison de la qualification de ces soins comme actifs et continus d'accompagnement. Un des objectifs des soins palliatifs est bien de donner du sens à ce lien parental et d'en faciliter l'expression. Comment le garantir si les parents n'adhèrent pas totalement au nouveau projet de soins ? C'est aussi reconnaître leur compétence parentale que de leur permettre de participer au processus décisionnel.

Par ailleurs, il convient de rappeler que l'établissement d'un pronostic est particulièrement aléatoire en période néonatale. Si la description de la lésion est un constat objectif, l'incapacité et/ou le moment de la mort dont elle sera responsable sont parfois difficiles à préciser. Le degré de handicap, et encore moins la qualité de vie, ne sont habituellement pas prévisibles, d'autant plus que la façon dont les parents vont accepter le handicap de leur enfant conditionne sa qualité vie ultérieure [13, 14]. De même, il apparaît qu'une vie « bonne » est difficile à définir et que son appréciation est par nature subjective, entre les différents acteurs que sont les parents, les soignants ou la société [14, 16]. Dans ce contexte, prétendre que les soignants détiennent le savoir objectif et que les parents n'auraient qu'une vision subjective de la réalité est un fantasme de toute-puissance [14-18]. Les parents doivent être les interlocuteurs privilégiés pour déterminer la limite entre ce qui leur semble une vie de qualité acceptable ou non. Ces décisions engagent leur propre destinée. Outre le fait qu'ils sont les représentants légaux garants du meilleur intérêt de leur enfant, la perception que les parents ont de la situation prend en compte les spécificités de leur histoire et de leurs personnalités. Cette perception subjective doit être considérée comme un des aspects essentiels des données à intégrer dans le processus décisionnel.

L'élaboration d'un projet de soins palliatifs implique : — de renoncer à certaines investigations ou à certains traitements curatifs jugés disproportionnés, lorsque les inconvénients sont plus élevés que les bénéfices attendus ; — d'accepter que le confort de vie prime sur la durée de vie ; — que le projet de soins ne soit pas décidé dans l'intention de provoquer la mort. Ce projet de soins palliatifs doit être imaginé aussi dans le but de redonner aux parents la place qui leur revient, afin de leur permettre de prendre soin de leur enfant. Leur présence sera largement facilitée, le « peau à peau » et l'allaitement maternel seront encouragés, les soins courants (bain, change) seront proposés et le retour au domicile sera envisagé, dans la mesure du possible.

Dans leurs principes, les soins palliatifs n'excluent pas la possibilité de poursuivre certains traitements habituellement considérés comme potentiellement curatifs ou même comme nécessaires s'ils sont la condition de la survie. Des traitements curatifs sont régulièrement mis en œuvre lorsqu'ils sont susceptibles de réduire les symptômes douloureux ou inconfortables. C'est le cas, par exemple, de la transfusion de culot globulaire, pour limiter la dyspnée de l'anémie ou de l'iléostomie, pour traiter les symptômes de l'occlusion intestinale. Dans ces conditions, les traitements curatifs ne remettent pas en cause l'intentionnalité du projet de soins palliatifs. L'objectif n'est pas la sauvegarde à tout prix de la vie du patient mais bien l'amélioration de son confort de vie, surtout si celle-ci doit être courte.

### ***Place pour des bénévoles ?***

Depuis l'origine, les soins palliatifs ont laissé, dans leurs services, une place essentielle aux bénévoles, garants d'un lien social jusqu'à la mort et témoins de la nécessaire solidarité envers autrui. La dernière circulaire relative à l'organisation de ces soins, en date du 25 mars 2008, y consacre une annexe pour rappeler les missions et obligations du bénévolat. À la faveur d'une enquête réalisée en 2008 dans un service de réanimation néonatale, les parents rencontrés ont largement manifesté leur intérêt pour un tel accompagnement, afin de bénéficier d'un surcroît de soutien, de réconfort et d'écoute [19]. La mort d'un bébé étant une épreuve si difficile à partager, détresse profonde et isolement guettent souvent les parents qui y sont confrontés. En attendant la mise en place d'un réseau de bénévoles, un site Internet et un forum de parents [20] ont été ouverts pour ceux qui s'inscrivent dans cette démarche des soins palliatifs afin de leur faire bénéficier d'une liberté de paroles inégalable et leur apporter, dans ces temps si douloureux de l'accompagnement et du deuil, *l'incroyable sentiment d'être enfin compris*.

### **Difficultés et perspectives**

#### ***Quel regard sur les poursuites de grossesses ?***

Cette démarche, pourtant émergente dans les services de maternité, n'est pas encore présente dans les documents émanant du ministère de la Santé : la dernière circulaire

du 19 juin 2009 sur l'accompagnement du deuil périnatal n'en fait pas état. Pour un bon nombre de soignants, ces demandes sont incompréhensibles et font l'objet de qualifications tout à fait surprenantes : *refus maternel d'IMG* [21], *déni de réalité*, *état de sidération* [22], acharnement relationnel, obscurantisme religieux [23], alors que les parents qui les vivent témoignent d'un surplus de vie transmis au travers d'une relation menée à son terme. Sans parler des refus de soins parfois rencontrés ou de la négligence dans le suivi médical de ces grossesses, cette forme de blâme social entraîne une dévalorisation des parents et une énergie gaspillée à tenter de faire respecter leur choix, au lieu de pouvoir la consacrer à accueillir cette situation qui reste marquée par le chagrin et l'anticipation de la perte d'un être cher. Pourtant, « *rien n'est aussi efficace pour faire tomber la résistance que l'observation directe de ces familles en train de mener avec dignité des grossesses difficiles grâce au soutien des soignants* » [1].

Il semble donc important de travailler à un meilleur soutien de ces parents, afin de solliciter leur compétence et leur redonner confiance. Chaque situation familiale et médicale étant unique, il s'agit de ne pas trop *protocoler* ces démarches et d'élaborer les possibles projets de vie autour de cet enfant, dans les limites des contraintes de chaque service. La meilleure source d'informations à solliciter restera de fait les parents eux-mêmes et l'ouverture d'un espace de rencontres hors du champ médical, autour d'une sage-femme, d'un psychologue ou d'un bénévole, peut être un soutien inestimable dans l'élaboration de ce projet et la préparation de la séparation.

### ***Des cas de survie possibles en néonatalogie***

L'intentionnalité d'un projet de soins palliatifs n'est ni la guérison de l'enfant, ni la simple attente de son décès. Le décès est alors accepté comme étant l'évolution naturelle de la maladie de l'enfant, et non comme le résultat d'une décision. Dans ce cadre, le devenir n'est pas connu. Cette incertitude sur le devenir doit être expliquée aux parents ainsi qu'à l'équipe soignante. Il est clair que cette démarche requiert de consentir à perdre la maîtrise de l'évolution de la maladie, quelle qu'en soit son issue. La survie reste néanmoins possible, le plus souvent avec des séquelles. Cette éventualité aura été préalablement envisagée, discutée, mais aussi acceptée par l'équipe soignante et les parents. Parce que le projet de soins palliatifs aura été pensé sur cette base, la probabilité de survie sera d'autant plus élevée que les séquelles attendues sont incertaines et acceptées par les parents. On peut penser légitimement qu'en cas de survie, les parents seront d'autant plus aptes à affronter la réalité des séquelles de leur enfant et de leurs prises en charge, qu'elles auront été envisagées et acceptées. Dans ce cas, l'alliance de l'équipe soignante et des parents qui s'est nouée autour de l'enfant nouveau-né devra se poursuivre au-delà de la période néonatale. Il s'agit d'un contrat moral qui engage l'équipe soignante à organiser le suivi et la prise en charge de l'enfant et de sa famille. À l'opposé, la probabilité de survie sera d'autant plus faible que les risques de séquelles sévères sont importants et que les traitements seront considérés comme une obstination déraisonnable par les parents et les soignants.

Le sentiment d'un temps hors contrôle peut être difficile à accepter par l'équipe médicale. Pour les autres soignants et pour les parents, au contraire, cette incertitude contribue clairement à faire de ce temps, un temps de vie plutôt qu'une attente de la mort, un temps pour s'engager dans un réel projet de soins privilégiant la relation, le confort et la qualité de vie.

### ***Formation des soignants et cohésion de l'équipe***

Permettre aux parents qui le demandent d'être les partenaires des décisions implique une information loyale. Cette information sur le pronostic ne doit pas être le jugement d'une personne, mais le fruit d'une réflexion collégiale (parce que la définition de la sévérité, l'incapacité attendue et encore plus l'appréciation de la qualité de vie sont éminemment subjectives). Hormis certaines situations extrêmes et rares qui laissent peu de place à l'incertitude pronostique, ces discussions d'équipes, lorsqu'elles permettent l'expression libre de tous les avis, qu'ils soient médicaux ou non, mettent en évidence combien les appréciations pronostiques divergent. La même diversité d'appréciation et d'acceptation du risque s'observe chez les parents. Cette réflexion d'équipe implique l'acceptation d'un débat contradictoire, dont les enjeux sont de mettre en évidence les éléments potentiels de tension et l'expression des désaccords. La décision — contenu de l'information faite aux parents — se prend par consensus, et doit être acceptable par tous. Chacun partage le poids de la décision et en assume la responsabilité.

Dans ces conditions habituelles d'incertitudes, la poursuite des traitements et investigations à visée curative ou les soins palliatifs excluant l'ensemble des traitements curatifs apparaissent bien souvent à l'équipe soignante et aux parents comme inappropriés. C'est naturellement alors que se négocie avec les parents et en alliance avec l'équipe soignante, un projet de soins « proportionnés » associant soins de confort et certains traitements curatifs, qui tiennent compte de la singularité de chaque situation. Ce type de projet, loin de remettre en cause l'intentionnalité des soins palliatifs, permet aux parents de ne pas sentir leur enfant comme « abandonné » par l'équipe soignante, mais au contraire de le voir respecté dans sa dignité d'être humain : il favorise l'expression des liens parentaux et en fait un vrai temps de vie dans la rencontre et l'attachement mutuel. Ce projet implique d'accepter le principe d'un temps partiellement hors contrôle, et exige l'engagement moral de l'équipe soignante d'accompagner la famille dans le cadre d'une alliance durable qui vise au bien être de l'enfant.

Il est certain que l'ensemble du processus requiert une formation spécifique de l'ensemble de l'équipe soignante. Mais il a le mérite, en outre, d'assurer la cohésion de l'équipe dans ces situations émotionnellement lourdes et potentiellement conflictuelles. La première étape de cette formation est de faire découvrir qu'il y a du « sens » à mettre en œuvre des soins palliatifs pour un nouveau-né, comme pour toute autre personne, pour en préserver, dans sa fin de vie, l'image et le souvenir. Par ailleurs, la formation spécifique des soignants à l'évaluation de l'inconfort et à sa

prise en charge est un autre pré requis. Il faudra apprendre aux équipes à évaluer et à soulager la douleur, dont les symptômes peuvent être difficiles à repérer, notamment chez les enfants porteurs de lésions cérébrales. Enfin la place des parents dans les décisions et l'élaboration du projet de soins impliquent une réflexion sur leur accompagnement. L'équipe doit être formée à l'écoute et apprendre à faire face, tout en se préservant.

### ***La poursuite d'une grossesse, un temps pour rien ?***

La mort que chacun connaîtra un jour est toujours sidérante quand elle touche un enfant. Vouloir laisser cette mort à sa place, sans anticipation, permet un cheminement intérieur face à la courte destinée de l'enfant, qu'il soit à naître ou juste né. C'est accorder à cet enfant sa dignité d'être humain, déjà inscrit dans une lignée familiale. Prendre le temps de son accompagnement redonne de la valeur au présent à vivre, dans un quotidien de parents, avec la certitude d'avoir tout fait pour lui. Sans acharnement, ni souffrance imposée à l'enfant, cette démarche manifeste respect et attention face à l'aléa de la vie qui peut toucher toute personne, à chaque instant. C'est un vrai chemin d'humilité et d'humanité qu'il est impossible de vivre seuls mais qui prend tout son sens dans la rencontre avec l'autre.

Face à ce terrible désordre de la vie, l'accompagnement d'un petit d'homme permet alors de connaître l'accomplissement d'une vie, avant que la mort n'impose sa douloureuse séparation : « *La douce tristesse du souvenir fait du bien et du mal à la fois, entraînant avec elle un tourbillon de moments de bonheur ressuscité face au vide de l'absence [...]. J'ai toujours perçu ces moments comme des alertes, des conseils et des messages d'amour qui prolongent la vie au-delà de la vie conférant à nos morts l'immortalité du cœur. Ils sont faits pour nous rappeler la fragilité du bonheur, la vanité des choses et la force de l'essentiel [...].*

*Donner du sens à la mort revient inévitablement à donner du sens à la vie. C'est l'évident paradoxe de cette obscurité finale qui éclaire l'existence. C'est au bout du chemin seulement que l'on peut saisir le cheminement lui-même » [24].*

### **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] HOELDTKE N.J., CALHOUN B.C. — Perinatal Hospice. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 185, 525-529.
- [2] MALLET D. — Présentation orale, diagnostic prénatal et soins palliatifs : Plaidoyer pour un espace de liberté. *Med. Pal.*, 2004, 3, 78-82.
- [3] ROEGHIERS L. — La grossesse incertaine, *PUF.*, 2003, p. 182-183.
- [4] SOUBIEUX M.J. — Le berceau vide, Erès, 2010, p. 18-19.
- [5] LEGROS J.P. — La vie avant la vie, Erès, 2005, Spirale Dossier 36, p. 84.
- [6] RICOT J. — Philosophie et fin de vie, *ENSP*, 2003, p. 103.

- [7] DE MEZERAC I. — Les poursuites de grossesse après diagnostic anténatal de maladie létale : le point de vue des parents. *La Revue Sage-Femme*, 2009, 8, 334-339.
- [8] DERUELLE P. — Prise en charge périnatale des pathologies fœtales sans recours à l'interruption médicale de grossesse. Groupe d'études en néonatalogie-Ile de France. Deauville 2008.
- [9] Statuts de la SFAP (Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs) — Préambule : <http://www.sfap.org/content/définition-des-soins-palliatifs-et-de-l'accompagnement>.
- [10] DE MEZERAC I., LUCOT J.P. — Réflexions autour d'un berceau vide, in *Un enfant pour l'éternité*, Ed du Rocher, 2004, p. 93-104.
- [11] HANUS M. — La mort d'un enfant, Vuibert, 2007, Coll Espace Ethique, p. 9.
- [12] DE MEZERAC I. — Les pratiques autour du fœtus ou de l'enfant mort, in THIEL M.J. (dir), *Quand la vie naissante se termine*, P.U.S., 2010, p. 439-447.
- [13] MAJNEMER A., SHEVELL M., ROSENBAUM P. *et al.* — Determinants of Life Quality in School-Age Children with Cerebral Palsy. *J. Pediatr.*, 2007, 151, 470-5.
- [14] SAIGAL S., ROSENBAUM P. — What matters in the long term: Reflections on the context of adult outcomes versus detailed measures in childhood. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007, 12, 415e422.
- [15] HACK M., CARTAR L., SCHLUCHTER M. — Self-Perceived Health, Functioning and Well-Being of Very Low Birth Weight Infants at Age 20 Years. *J. Pediatr.*, 2007, 151, 635-41.
- [16] SAIGAL S., STOSKOPF B., PINELLI J. *et al.* — Self-perceived health-related quality of life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics*, 2006, 118(3), 1140-8.
- [17] SAIGAL S. — Perception of health status and quality of life of extremely low-birth weight survivors. The consumer, the provider, and the child. *Clin. Perinatol.*, 2000, Jun.27(2), 403-19.
- [18] SAIGAL S., ROSENBAUM PL., FEENY D., *et al.* — Parental perspectives of the health status and health-related quality of life of teen-aged children who were extremely low birth weight and term controls. *Pediatrics*, 2000, 105, 569-74.
- [19] DE MEZERAC I., JACQUEMIN D., STORME L. *et al.* — L'accompagnement des parents, face à la fin de vie de l'enfant à naître ou du nouveau-né. Place du bénévole en maternité et en réanimation néonatale ? *Rev. Méd. Périnat.*, 2010, 2, 77-83.
- [20] [www.spama.asso.fr](http://www.spama.asso.fr)
- [21] SIROL F. — Le refus maternel d'interrompre la grossesse. Ethique médicale, éthique maternelle, la part du psychiatre. *Med. Fœtale Echo. Gynecol.*, 2000, 41, 29-35.
- [22] BETREMIEUX P. — Soins palliatifs aux nouveaux-nés : une réponse aux questions posées par le diagnostic anténatal ? Congrès SFAP. Nantes 2008.
- [23] VOYER M. — Évolution, des années 1960 aux années 2000, de la réflexion éthique en médecine périnatale. *J. Pediatr. Puericult.*, 2003, 16, 159-64.
- [24] LEONETTI J. — A la lumière du crépuscule, Ed Michalon, 2008 p. 17-18.

## DISCUSSION

M. Yves VILLE

*L'accompagnement palliatif post-natal est une démarche admirable qui reste basée le plus souvent sur une incertitude du pronostic final ou en tous cas du délai de survie de l'enfant. La prise en charge pré-natale est donc rendue délicate par l'assurance souvent incomplète que les parents aient bien compris ces éléments d'une part, et par la prise en charge du travail et*

*de l'accouchement quand survient une souffrance fœtale. La médecine fœtale et périnatale est volontairement nataliste, encourageant les couples touchés vers un futur meilleur. Quelle est votre expérience de l'avenir comparé des couples ayant vécu un deuil périnatal dans ce contexte et dans le cadre d'une interruption médicale de grossesse ?*

À notre connaissance, aucune étude comparative n'a encore été menée. Il est donc difficile de répondre de manière scientifique à la question. Pour autant, on peut dire que les parents ayant vécu un accompagnement de leur enfant ne connaissent pas la part de culpabilité souvent éprouvée au détour d'une IMG et semblent rentrer plus facilement dans le processus de deuil. À ce jour, nous ne connaissons pas de parents, ayant fait le choix de cet accompagnement, qui l'aient regretté après le décès de leur enfant. Au contraire, la naissance et la rencontre de leur enfant les ont confortés dans cette décision prise en anté-natal.

### **M. Jean DUBOUSSET**

*Je trouve le mot « palliatif » particulièrement mal choisi : palliatif de quoi ? de la vie ? de la mort ? Pourquoi ne pas garder le mot accompagnement et faire disparaître le mot palliatif de toutes les instances administratives et hospitalières non seulement en France mais aussi en Europe ?*

L'adjectif palliatif signifie en terme médical : « qui atténue les symptômes d'une maladie sans agir sur sa cause » (cf Le petit Robert). Il a donc toute sa place dans la qualification des soins dispensés quand la maladie décelée est d'emblée reconnue comme létale ou comme ayant atteint un seuil de non curabilité. Il vient donc préciser la finalité de ces soins, sans pour autant évacuer la place de l'accompagnement, dans toutes ses dimensions. Les deux notions sont totalement imbriquées l'une dans l'autre et font partie intégrante du projet de vie mis en œuvre autour de la personne concernée.

### **M<sup>me</sup> Marie-Thérèse HERMANGE**

*Ne croyez-vous pas que le terme de soins palliatifs est inapproprié et qu'il convient de parler d'une démarche d'accompagnement ? Ne convient-il pas d'offrir systématiquement une démarche d'accompagnement à tout parent au moment de l'annonce du handicap ? L'Académie nationale de médecine ne pourrait-elle pas en faire une proposition ?*

Face à l'annonce prénatale d'une maladie ou d'un handicap potentiellement létal pour l'enfant à naître, la démarche d'accompagnement permet aux parents de redonner du sens à la douloureuse situation qu'ils vivent auprès de cet enfant attendu. C'est pour cela qu'il conviendrait effectivement de la proposer et de l'expliquer à tout parent confronté à ce drame, après en avoir mesuré personnellement l'importance.



## COMMUNICATION

### **Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale : implications médico-légales**

MOTS-CLÉS : ASPHYXIE NÉONATALE/COMPLICATIONS. HYPOXIE FŒTALE. ACIDOSE/ EMBRYOLOGIE. CÉSARIENNE/EFFETS INDÉSIRABLES. PARALYSIE OBSTÉTRICALE. PARALYSIE/ CONGÉNITAL. OBSTÉTRIQUE/LÉGISLATION ET JURISPRUDENCE. RESPONSABILITE LÉGALE.

### **Perinatal asphyxia and cerebral palsy : medicolegal implications**

KEY-WORDS (Index medicus) : ASPHYXIA NEONATORUM/COMPLICATIONS. FETAL HYPOXIA. ACIDOSIS/EMBRYOLOGY. CESAREAN SECTION/ADVERSE EFFECTS. PARALYSIS, OBSTETRIC. PARALYSIS/CONGENTIAL. OBSTETRICS/LEGISLATION AND JURISPRUDENCE. LIABILITY, LEGAL

Claude RACINET \*, Pascale HOFFMANN.

## **RÉSUMÉ**

*Au cours des trente dernières années, la pratique obstétricale s'est notablement modifiée (monitorage fœtal systématique perpartum, augmentation importante du taux de césarienne,) dans le but de prévenir l'asphyxie périnatale et tout particulièrement sa fraction perpartum. Mais l'amélioration des paramètres néo-natals ne s'est pas accompagnée d'une évolution parallèle du taux de paralysie cérébrale qui est resté stable autour de 2 ‰ au cours des trente dernières années. De fait, les causes de la paralysie cérébrale sont très majoritairement anténatales, ce qui explique l'échec de la technologie perpartum censée prévenir ce risque, de même que celui de la césarienne préventive. A partir de l'analyse exhaustive de la littérature des trente dernières années, des critères ont été proposés pour pouvoir établir une éventuelle relation causale entre une asphyxie aiguë perpartum et une paralysie cérébrale : des études en population ont démontré que cette relation était très minoritaire. Mais l'obstétrique est une discipline qui est tout particulièrement soumise à une inflation des primes d'assurance pour faire face à une sinistralité néonatale, très souvent attribuée à une mauvaise gestion de l'accouchement, en particulier pour le cas de la paralysie cérébrale, à un défaut ou une réalisation trop tardive d'une césarienne. L'expertise périnatale judiciaire est encore trop souvent basée sur des notions devenues obsolètes. Une réforme de l'expertise s'impose mais sera probablement inefficace tant qu'elle se contentera d'améliorer les*

\* Registre du Handicap de l'Enfant, 23 Boulevard Albert 1<sup>er</sup> de Belgique, 38000 Grenoble

Tirés à part : Professeur Claude RACINET, 189, Chemin de l'Enclos, 38320 Brié et Angonnes, email : claude.racinet@orange.fr

Article reçu le 27 avril 2010, accepté le 31 mai 2010

*problèmes uniquement structurels en amont de l'expertise. Le modèle américain, initié par les neurologues et adopté par de nombreuses disciplines s'avère séduisant pour tous, y compris avocats et magistrats : il consiste à vérifier le caractère éthique des expertises contestées par les parties qui les saisissent et à en tirer éventuellement des conséquences sur le plan professionnel.*

## SUMMARY

*Over the last 30 years, improvements in obstetric practice (systematic fetal perpartum monitoring, Caesarean section, etc.) have markedly reduced the incidence of perinatal asphyxia, especially in the perpartum period. Yet the incidence of cerebral palsy has remained stable, at around 2 per 1000 live births, owing to the fact that this disorder is generally due to antenatal factors. Population-based studies have further demonstrated that acute perpartum asphyxia is a rare cause of cerebral palsy. Obstetrics is a discipline particularly subject to insurance claims, often because of late use or non use of Caesarean section. Perinatal judicial expertise is too often based on obsolete notions. Reform is necessary, focusing on upstream structural problems. The American model initiated by neurologists and adopted by many other disciplines should be widely adopted, including by lawyers and magistrates. It involves verifying the ethical character of the expertise challenged by the injured party, and drawing conclusions for professional practice ?*

## DE QUOI PARLE-T-ON ?

La paralysie cérébrale est un terme universel qui inclut les appellations françaises d'Infirmité motrice cérébrale (sans troubles intellectuels associés) ou IMC et d'Infirmité motrice d'origine cérébrale ou IMOC.

La paralysie cérébrale de l'enfant (PC) est un syndrome complexe aux multiples aspects cliniques et étiologiques, associé à divers facteurs de risque, et dont la définition a été souvent révisée. La définition la plus actuelle a été proposée par Bax *et al.* en 2005 [1] : c'est un groupe de troubles du développement de la motricité (des mouvements et des postures), entraînant une limitation de l'activité, qui sont attribués à des perturbations non progressives qui surviennent lors du développement du cerveau fœtal ou infantile. Les troubles moteurs sont souvent accompagnés de troubles sensitifs, cognitifs, de la communication, de la perception et/ou du comportement et/ou de crises épileptiques.

Ce syndrome a été initialement décrit par William John Little, orthopédiste londonien, qui en attribuait la cause essentielle (outre la prématurité) aux complications de l'accouchement conduisant à l'asphyxie perinatale [2]. En fait, d'autres causes survenant dès la conception ou au cours de la grossesse peuvent être en jeu.

L'asphyxie désigne étymologiquement l'arrêt du pouls mais plus habituellement le manque d'oxygène conduisant à un arrêt imminent de la vie [3]. En pratique, on rencontre plus souvent une hypoxie c'est-à-dire une réduction plutôt qu'un manque total d'oxygène.

Une hypoxie périnatale par définition peut survenir à partir de la viabilité théorique du fœtus soit 22 semaines d'aménorrhée (SA) jusqu'à la fin de la première semaine de vie, incluant donc la période de l'accouchement, estimée à risque plus élevé d'hypoxie aiguë.

Cependant il faut souligner que la confusion continue à régner du fait de l'utilisation persistante du concept de « souffrance fœtale aiguë » (SFA), pourtant supprimé de la nomenclature des maladies depuis 1998 (CIM 9). Ce terme était estimé trop imprécis et conduisait à des diagnostics par excès du fait de l'assimilation abusive avec le concept plus restrictif et plus précis d'asphyxie aiguë perpartum.

Cette utilisation du terme de SFA par les praticiens était et malheureusement est encore souvent – la règle devant la moindre anomalie de l'état fœtal lors de l'accouchement ou de l'état de l'enfant à la naissance, notamment des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Elle équivalait à la reconnaissance implicite de la responsabilité obstétricale en cas de problèmes neurologiques post-natals, et le diagnostic suivait définitivement l'enfant dans son carnet de santé, sans remise en cause d'une origine présumée asphyxique, même en l'absence des critères objectifs qui seront développés plus loin.

## **LES CONSTATS EPIDEMIOLOGIQUES : LA BAISSSE DE L'ASPHYXIE PERINATALE ET DE L'ENCEPHALOPATHIE ANOXO-ISCHEMIQUE MAIS LA STABILITE DE LA PC**

La politique française de rationalisation des choix budgétaires avait en 1971 décidé de réagir devant des données périnatales et de morbidité neurologique peu satisfaisantes, avec l'objectif affiché de réduire de 50 % la mortalité périnatale ainsi que la paralysie cérébrale (PC). Pour cela, la principale pratique obstétricale recommandée a été la généralisation progressive du monitoring cardiaque fœtal (RCF) lors des accouchements, censé dépister la « SFA » et de ce fait induire des conduites adaptées pour en éviter les conséquences.

La mortalité périnatale a de fait rapidement chuté et l'objectif principal a été atteint dans un délai remarquable de neuf ans. Si la corrélation apparaît indiscutable, la relation causale entre développement du monitoring fœtal et baisse régulière de la mortalité périnatale n'a cependant pas été vérifiée par la méta-analyse de Graham [4, 5].

Ainsi, de façon a priori surprenante, le taux de PC est resté sans variation significative au fil du temps... Et ceci malgré une augmentation spectaculaire du taux de césarienne passé de 5 % dans les années 70 à plus de 20 % en 2008, suivant ainsi l'évolution de tous les pays du monde sans exception.

De fait, le constat de cette stabilité du taux de PC (tout au moins pour la fraction des enfants nés à terme ou proches du terme) est général et touche aussi bien les pays développés que les pays en développement, où la surveillance du travail n'est

souvent pas optimale, ce qui sous-entend que la qualité des soins périnataux intervient peu dans la prévalence des PC [6].

En France, les données du Registre du Handicap de l'Enfant (RHEOP) démontrent une stabilité des taux allant respectivement de 1,6 ‰ à 1,7 ‰ pour les enfants nés en 1980 et en 2000 [7]. Clark et Hankins [6] ont démontré que la stabilité du taux de PC ne traduisait pas une baisse chez les naissances à terme (effet supposé de l'efficacité du RCF pour la prévention des PC) masquée par une augmentation des PC chez les prématurés du fait de leur meilleure survie. Cet argument a été invalidé par la baisse déjà ancienne des PC chez les prématurés survenue avant la généralisation du monitoring fœtal.

Enfin, les études en population basées sur des critères standardisés, démontrent que l'association PC-Asphyxie fœtale aiguë per-partum, n'est pas aussi fréquente qu'on le croyait et qu'elle se situe à un niveau <5 % [11, 12].

Cependant cette stabilité du taux de PC n'apparaît pas — au premier abord — compatible avec la baisse des marqueurs d'asphyxie et d'encéphalopathie post-asphyxique. Cette discordance s'explique en fait par une meilleure définition de ces marqueurs (conformément à la suppression du concept de SFA) revus à la baisse et une meilleure identification des causes non asphyxiques revues à la hausse.

L'asphyxie périnatale avait de tous temps été pointée comme étant une importante cause de mortalité et morbidité périnatales. Dans le rapport 2009 du RHEOP, on constate que la mortinatalité spontanée est restée stable allant de 3,4 ‰ naissances en 1988 à 3,7 ‰ en 2008 [7], mais que la part des décès perpartum après 27 SA a chuté de façon très significative de 23 % à 6 %.

L'étude en population faite en Californie sur plus de 5 000 000 de nouveau-nés de 1991 à 2000 a porté sur les cas d'asphyxie à la naissance et a démontré une réduction drastique de 91 %, le taux passant de 14,8 à 1,3 pour 1 000 naissances vivantes. Ce résultat suggère une implication restreinte de cet item dans la genèse d'une PC dont le taux est resté stable en Californie pendant la même période [8].

L'encéphalopathie néo-natale, intermédiaire obligatoire entre asphyxie fœtale avérée et paralysie cérébrale, a longtemps été qualifiée par le terme hypoxo-ischémique (EHI), sa genèse étant historiquement considérée d'origine asphyxique quasi exclusive. Graham et *al.* ont estimé que, dans une méta analyse observationnelle colligeant 386 enfants dont le pH néonatal était <7,00, on observait 17,2 % d'encéphalopathie néonatale présumée post-asphyxique mais sur des critères très hétérogènes et de spécificité discutable.[9]. Les données ne permettent aucune hypothèse sur l'évolution dans le temps. Or, la baisse régulière de l'EHI a été constatée par Smith [10] dans une population homogène de 75 000 enfants nés à terme de 1976 à 1996 en Grande-Bretagne : le taux s'abaisse de 7,7 ‰ à 4,6 ‰ puis à 1,9 ‰ naissances vivantes, alors que le chiffre de PC après EHI est respectivement de 2, 1, et 2.

En résumé, on surveille de mieux en mieux les accouchements par le monitoring fœtal, on fait — en partie de ce fait — de plus en plus de césariennes, on observe

certaines une amélioration de la morbidité perpartum et néonatale, mais on a toujours autant de PC... qui par ailleurs est reconnue comme étant un mauvais marqueur de la qualité des soins obstétricaux. Cette stabilité désespérante permet d'évoquer que la PC, sauf rares exceptions, est une pathologie liée au développement, d'autant que nos efforts de prévention sont très majoritairement mis en échec [13].

## **LES CRITÈRES DE LA RELATION CAUSALE PARALYSIE CÉRÉBRALE-ASPHYXIE AIGUË PERPARTUM**

Dès 1992, le Collège américain des gynécologues-obstétriciens (ACOG) avait établi des critères permettant de confirmer que, en présence d'une asphyxie fœtale aiguë per-partum, celle-ci était suffisamment intense pour expliquer la survenue d'une PC. Il faut bien reconnaître que ce travail est resté sans grand impact et n'a pas eu le retentissement des conférences ultérieures : celle de la Task Force on Cerebral Palsy en 1999 [14] et celle de l'ACOG en 2003 rédigée en collaboration avec l'Académie américaine de Pédiatrie (AAP) [15]. Ce dernier rapport, qui a fait une analyse exhaustive de toutes les publications des vingt-cinq dernières années, représente le niveau de preuve le plus élevé (niveau de preuve 2, recommandations de grade B) de la littérature et reste toujours d'actualité, bien que certains critères soient à compléter ou à préciser.

Cette dernière conférence, préparée en amont par la sous-commission de Neuropédiatrie de l'Académie américaine de Neurologie, a reçu l'appui d'institutions sanitaires prestigieuses (Center for Disease Control, March of Dimes Birth Defects Foundation, National Institute of Child Health and Human Development,...). La Société américaine de Neuro-pédiatrie en a fait une recommandation forte pour ses membres et en France le Collège National des Gynécologues-obstétriciens français (CNGOF) a inclus ces critères dans les Recommandations pour la pratique clinique sur la surveillance fœtale pendant le travail en 2008 [16]

Lorsqu'un enfant est atteint de PC, il est fréquent d'avoir à réexaminer le dossier à l'occasion d'une plainte en recherche de responsabilité. Il est habituel que la plainte s'appuie sur des signes de « SFA » reposant sur l'interprétation du RCF dont on connaît le nombre élevé de faux positifs donc la valeur prédictive médiocre pour prédire une PC [17].

Si un événement potentiellement hypoxémiant est repéré, il est alors recommandé d'utiliser les critères de l'ACOG-AAP pour vérifier si cet événement est suffisamment intense pour être susceptible d'être à l'origine de la PC. Ces critères sont classés en deux groupes : quatre critères essentiels car tous indispensables pour affirmer cette possibilité puis cinq critères dits non spécifiques.

La première étape consiste à vérifier si les quatre critères essentiels sont présents avant que l'on puisse considérer qu'une hypoxie intra partum puisse être la cause d'une PC :

- La PC doit être de type quadriplégie spastique ou dyskinétique (ce qui exclut les hémiplésies, monoplésies et diplésies strictes).
- L'enfant a présenté une encéphalopathie néonatale précoce (<24h.) de grade modéré ou sévère, pour les enfants nés à terme ou proches du terme (>34 SA).
- Il existait à la naissance une forte acidémie (pH<7.00) due à une composante métabolique (Déficit de base >12mMol/l)
- Il n'y a pas d'autres causes identifiables de PC (traumatisme, troubles de la coagulation, infections, maladies génétiques,...).

Si un seul des quatre critères essentiels n'est pas présent, cela fournit une preuve très forte que l'hypoxie intra partum n'est pas la cause de la PC.

Quand les quatre critères essentiels sont présents, et seulement alors, il devient important de déterminer si l'hypoxie est attribuable soit à une hypoxie chronique ou intermittente établie de longue date (plusieurs jours voire plusieurs semaines) avant l'accouchement ou s'il s'agit d'une hypoxie aiguë survenue pendant le travail chez un fœtus préalablement sain.

La deuxième étape consiste donc à examiner le deuxième groupe de cinq critères qui suggèrent collectivement une origine intra partum.

À l'exception du premier critère (événement sentinelle hypoxémiant) les quatre autres critères décrits (anomalie marquée du RCF, score d'Apgar  $\leq 3$  à 5 min et au-delà, installation d'une défaillance multiviscérale dans les 72h, imagerie cérébrale précoce en faveur d'une atteinte aiguë non focalisée) ne sont pas, chacun pris isolément, spécifiques d'une asphyxie aiguë intra-partum. La présence des cinq critères en totalité n'est d'ailleurs pas nécessaire pour établir la relation entre hypoxie et paralysie cérébrale, et certains [11] précisent que les trois premiers sont suffisants.

A contrario, le rapport ACOG-AAP précise que la présence de certaines données (un RCF normal ou proche de la normale, un bilan d'Apgar  $\geq 7$  à 5 min, une IRM incompatible avec une hypoxo-ischémie récente,...) permet d'exclure la survenue d'un événement dommageable pendant l'accouchement.

## **EN RÉSUMÉ**

- L'asphyxie fœtale peut être le mécanisme responsable d'une PC sous certaines conditions d'intensité et de durée suffisantes d'une part et, de susceptibilité cérébrale d'autre part, en relation avec le degré de maturation cérébrale.

La présence des marqueurs intermédiaires que sont une acidose métabolique sévère et une encéphalopathie néonatale modérée ou sévère (lesquels sont très sensibles mais non spécifiques) est obligatoire pour retenir un lien causal [19]. Si la recherche d'une étiologie non asphyxique identifiable est positive, l'hypothèse asphyxique n'est plus retenue tout au moins de façon prioritaire.

— Si les quatre critères essentiels sont retenus, l'hypothèse asphyxique peut être alors confirmée (mais non déduite).

Si tel n'est pas le cas, l'étude des critères du deuxième groupe n'est plus nécessaire, l'identification de l'étiologie de la PC devant s'orienter vers la recherche de causes non asphyxiques (en général anténatales).

— Finalement si l'asphyxie perpartum aiguë est rejetée, il devient alors très secondaire de s'intéresser au RCF, puisque ses anomalies (très fréquentes) ne peuvent pas être liées à une cause asphyxique entièrement responsable ou, au pire, d'intensité insuffisante pour pouvoir générer une PC. Par exemple Nelson et Perlman ont bien démontré qu'une bradycardie fœtale sévère ne prenait toute sa signification péjorative que si elle était suivie d'une sévère dépression néonatale dont témoigne l'acidose métabolique [17, 18].

## **LA RÉALITÉ JUDICIAIRE ET SES CONSÉQUENCES SOCIO-ÉCONOMIQUES**

### **Négligence professionnelle, dommage cérébral et relation causale**

Il persiste encore dans le public, et même chez les professionnels de santé, la croyance très répandue que la PC résulte essentiellement des événements qui ont émaillé les quelques heures de durée d'un accouchement, alors que l'on oublie facilement les sept mille heures de durée moyenne de la grossesse, souvent cliniquement silencieuses il est vrai [20]. On peut regretter que la lecture histopathologique du placenta, véritable boîte noire de la grossesse, soit encore trop souvent négligée, alors qu'elle témoigne de cette importance des altérations materno-fœtales tout au long de la grossesse dans la genèse de la PC, de même que l'imagerie cérébrale parfois probante.

L'asphyxie perpartum est donc souvent suspectée en cas de PC, ce qui conduit à une plainte des parents d'un enfant atteint qui invoquent un retard de décision médicale lors de l'accouchement. C'est la qualité des soins, jugée par rapport aux recommandations professionnelles, qui tient souvent lieu d'argument péremptoire pour affirmer un lien de causalité avec le dommage cérébral observé. Il faut reconnaître que cette qualité des soins est souvent jugée sévèrement, car il est difficile de s'affranchir du biais d'information sur l'issue post-natale auquel sont soumis les experts.

Ainsi une démarche expertale encore fréquemment relevée consiste à rechercher prioritairement une anomalie soit dans le déroulement du travail soit dans le RCF, et/ou un retard à la décision d'extraction fœtale en faisant l'hypothèse qu'elles sont à l'origine d'une PC via une asphyxie fœtale ; mais on néglige trop souvent l'étude objective des liens de causalité (= 4 critères essentiels). Il faut également reconnaître que cette démarche est souvent induite par le libellé de la mission établie par les magistrats qui inverse les priorités et pointe en premier lieu la recherche d'une mauvaise pratique. Il faut admettre que celle-ci est parfois bien réelle par référence

aux recommandations professionnelles en vigueur à l'époque des faits, mais est-elle responsable de la PC ? Y a-t-il ou non un lien de causalité qui relie la pratique estimée incorrecte et le dommage que constitue la PC [21] ?

Le problème réside dans le fait que la cause asphyxique perpartum est souvent retenue sans argumentation scientifiquement étayée et qu'un réexamen approfondi des dossiers litigieux retrouve dans la majorité des cas une cause bien antérieure à l'accouchement, et ceci en accord avec les données neuro-épidémiologiques. Dans notre expérience personnelle, nous avons réexaminé quatorze dossiers de PC entre 2001 et 2007, qui avaient été attribués à une « souffrance » fœtale aiguë : treize d'entre eux étaient en réalité liés à des pathologies malformatives, métaboliques ou placentaires [22].

### **La crise de l'obstétrique libérale**

La crise qui se développe depuis plusieurs années dans l'obstétrique libérale est universelle. Le coût des primes d'assurance des obstétriciens est environ le décuple de celui des autres spécialités médicales, car les indemnités allouées aux enfants atteints de PC sont très élevées, de l'ordre de cinq à septM, sans compter les réévaluations qui s'étalent sur une vingtaine d'années et peuvent entraîner un triplement de ces indemnités.

En fait, la raison essentielle des plaintes envers les obstétriciens réside dans des événements qui surviennent avant l'accouchement, véritables aléas de la vie, à l'origine du handicap physique et mental des enfants atteints de PC, situation qui n'a pas d'équivalent dans les autres spécialités [21]. Il est indiscutable que bon nombre d'obstétriciens ont été condamnés par défaut pour une « souffrance fœtale aiguë » jugée responsable des lésions cérébrales de l'enfant, sans que des signes objectifs d'asphyxie aient été formellement identifiés sur la base de données factuelles.

### **« WHO WILL DELIVER OUR GRANDCHILDREN » [23] ?**

L'évolution démographique inquiétante de l'obstétrique libérale s'est déjà manifestée aux USA et en Australie et atteint irrémédiablement la France.

Les obstétriciens expertisés (responsables ou non), parfois victimes d'expertises à charge [24], se désengagent de la pratique de la salle d'accouchement par crainte d'un nouveau procès, d'autre les rejoignent du fait du plafonnement assurantiel qui ne les protège pas suffisamment des risques d'une condamnation civile et pour se consacrer à des activités moins stressantes et moins risquées sur le plan judiciaire. Certaines associations d'usagers de l'Obstétrique en prennent conscience et s'en émeuvent.

Face à cette évolution, un certain nombre de propositions ont été faites notamment aux USA et en Australie et ont été adaptées au contexte français [25] :



- La proposition d'une « déjudiciarisation » des plaintes pour PC a été avancée (no-fault system), toujours aux USA et en Australie : cette proposition est basée sur le constat que la PC n'est pas ou peu accessible à la prévention et que son origine est essentiellement congénitale ou anténatale, mais aussi que ce traitement spécifique économiserait des procès coûteux et stressants pour toutes les parties, au détriment de l'industrie florissante qui gravite autour des procès pour PC.
- Au niveau de l'expertise, une action de formation des experts, déjà initiée par le CNGOF depuis 2007, diffuse les recommandations et notamment les critères vus plus haut, et cette action porte indiscutablement ses fruits, et devient visible dans une amélioration indiscutable de la qualité scientifique des expertises. Cette action devrait également se porter vers les magistrats pour leur inculquer des principes concernant l'évaluation de la force probante de l'expertise (déjà initiée aux USA par l'introduction de critères visant à définir la réalité scientifique de la preuve, connues sous le nom de critères Daubert).
- Mais il n'en demeure pas moins que certaines expertises ne sont pas toujours acceptables. L'Académie américaine de Neurologie, suivie par d'autres disciplines dont l'ACOG, a estimé que in fine c'était les professionnels qui étaient les mieux à même d'évaluer le rapport d'expertise, considéré comme une activité médicale à part entière [26]. A cet effet a été créée une Commission de Recours, saisie par les parties mécontentes de la qualité de l'expertise, chargée d'évaluer la qualité scientifique de celle-ci et de proposer soit un rejet de la demande, soit une censure voire une exclusion de l'expert contesté de l'organisation professionnelle.

## CONCLUSION

la PC reste un sujet préoccupant du fait de sa prévalence stable, insensible aux actions qui tentent d'écourter voire de court-cuiter le travail d'accouchement. Il paraît indispensable d'approfondir les recherches périnatales pour identifier les causes d'un grand nombre de cas catalogués « cause inconnue » ou par défaut « asphyxie périnatale ». L'avenir réside certainement, dans une perspective de génétique clinique, dans l'identification de nouvelles pathologies par l'apport conjoint de la protéomique et de la métabolomique [27, 28].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] BAX M., GOLDSTEIN M., ROSENBAUM P. *et al.* — Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2005, 47, 571-576.
- [2] LITTLE WJ. — On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature births and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans. Obstet. Soc. London*, 1861-62, 3, 293.

- [3] MAC DONALD D. — Asphyxia. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 9, 579-594.
- [4] GRAHAM EM, PETERSEN SM, CHRISTO DK, FOX HE. — Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 656-666.
- [5] GREENE MF. — Obstetricians still await a deus ex machina. *N. Engl. J. Med.*, 2006,355, 21, 2247-8.
- [6] CLARK SL., HANKINS GD. — Temporal and demographic trends in cerebral palsy-Fact and fiction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 188, 628-633.
- [7] RHEOP : Rapport annuel 2009 téléchargeable sur le site : [www-rheop.ujf-grenoble.fr/rheop/Accueil.htm](http://www-rheop.ujf-grenoble.fr/rheop/Accueil.htm)
- [8] WU Y., BACKSTRAND KH., ZHAO S. *et al.* — Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000. *Pediatrics*, 2004,114, 1584-1590.
- [9] GRAHAM EM., RUIS KA., HARTMAN AL., NORTHINGTON FJ., FOX HE. — A systematic review of the role of intra-partum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am. J. Obstet. Gynecol. December*, 2008, 587-595.
- [10] SMITH J., WELLS., DODD K. — The continuing fall in incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 107, 461-466.
- [11] STRIJBIS EM., OUDMAN I., VAN ESSEN P., MCLENNAN A. — Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute Intrapartum hypoxia. *Obstet. Gynecol.*, 2006, 107, 1357-1365.
- [12] ETTORI C., RACINET C., ARNOULD P. *et al.* — Imputabilité de l'asphyxie fœtale perpartum dans la paralysie cérébrale infantile. (Cohorte d'enfants nés en Isère de 1993 à 1999). Communication orale aux 39<sup>es</sup> journées nationales de la SFMP, Angers 2009. Le texte peut être demandé à [claude.racinet@orange.fr](mailto:claude.racinet@orange.fr).
- [13] NELSON KB., CHANG T. — Is cerebral palsy preventable? *Curr. Opin. Neurol.*, 2008, 21(2), 129-135.
- [14] MCLENNAN A. for the INTERNATIONAL CEREBRAL PALSY TASK FORCE. — A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ*, 1999, 319, 1054-1059.
- [15] HANKINS GD., SPEER M. — Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 102,628-638.
- [16] ZUPAN SIMUNEK V. — Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *J Gynecol.Obstet. Biol. Reprod.*, 2008, 37S,S7-S15.
- [17] NELSON KB., DAMBROSIA JM., TING TY., GREETHER JK. — Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 613-8.
- [18] PERLMAN JM. — Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? *Clin. Perinatol.*, 2006, 33, 335-353.
- [19] PHELAN J., MARTIN GI., KORST LM. — Birth asphyxia and cerebral palsy. *Clin. Perinatol.*, 2005, 32, 61-76.
- [20] PHELAN JP., KORST LM., MARTIN GI. — Causation-Fetal brain injury and uterine rupture. *Clin. Perinatol.*, 2007, 34, 409-438.
- [21] LOW J. — The crisis in Obstetrics. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2005, 27(11), 1031-7.
- [22] RACINET C. — L'expertise obstétricale judiciaire en question (à propos de l'infirmité motrice d'origine cérébrale). *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2008, 37, 219-22.
- [23] MCLENNAN A., NELSON K., HANKINS G., SPEER M. — Who will deliver our grandchildren? *JAMA*, 2005, 294, 1688-90.

- [24] BLANCHARD S. — Un médecin est lavé d'une faute après 20 ans de procédure. *Le Monde*, 14 mars 2006.
- [25] RACINET C., CATTEAU C., FABRE H., MARTINON F. — Pour une expertise incontestable. Quid de l'évaluation des pratiques professionnelles des experts judiciaires ? *Experts*, Décembre 2006 : 9-11.
- [26] FREEMAN JM., NELSON KB — Expert medical testimony. Responsibilities of medical societies. *Neurology*, 2004, 63, 1557-8.
- [27] SPITZER AR., CHACE D. — Proteomics — and metabolomics-based neonatal diagnostics in assessing and managing the critically ill neonate. *Clin. Perinatol.*, 2008, 35, 695-716.
- [28] SOLBERG R., ENOT D., DEIGNER H. *et al.* — Metabolic analyses of plasma reveals new insights into asphyxia and resuscitation in pigs. *PLoS ONE* March 2010 Volume 5 Issue 3 e9606.

## DISCUSSION

### M. Bernard LECHEVALIER

*Pourquoi n'avez-vous pas laissé une place à la neuropathologie dans la classification des accidents néo-nataux que vous nous avez présentée ? Les traités classiques de neuropathologie consacrent généralement un chapitre à ce domaine (Greenfield) néonatalogique.*

La paralysie cérébrale est un syndrome qui rassemble divers types de pathologies (malformations, inflammation, nécrose post-anoxo-ischémique, traumatismes, complications thrombo-emboliques...) agissant sur un cerveau encore très immature. Sa connaissance évolue rapidement avec les progrès de l'imagerie cérébrale, qui dépasse les connaissances anatomiques et topographiques et aborde les mécanismes physiopathologiques. Mais la neuropathologie, qui a fourni un cadre au classement des lésions cérébrales, n'est pas opérationnelle dans le domaine que nous avons abordé, puisque nous ne pouvons utiliser des prélèvements biopsiques sur le vivant.

### M. Jacques BATTIN

*Dans ma pratique pédiatrique, j'ai rencontré des cas d'hémiplégie et de syndrome de Little avec un développement normal de l'intelligence, mais sans aucun antécédent néo-natal d'asphyxie, de mauvais Apgar ou de défauts métaboliques. Comment en comprendre la cause ?*

L'hémiplégie n'entre pas dans le cadre séméiologique de la paralysie cérébrale secondaire à une asphyxie périnatale, mais doit faire évoquer une pathologie thrombo-embolique en période périnatale, période à haut risque de ce type de complication. Rétrospectivement, il faut rechercher l'existence d'une vasculopathie thrombotique fœto-placentaire (si par chance le placenta a été examiné), qui illustre bien le point de départ des thrombi cérébraux. Quant au syndrome décrit par Little, il me semble qu'il s'agissait essentiellement de diplégie spastique secondaire à une leucomalacie périventriculaire, dont on connaît la fréquence après la grande prématurité. Dans les deux cas, il n'y a aucune relation avec une anoxie du travail et il n'est donc pas étonnant d'avoir un score d'Apgar en général non déprimé.



## COMMUNICATION

### **Douleur fœtale : conséquences immédiates et à long terme**

MOTS-CLÉS : DOULEUR/EMBRYOLOGIE. DIAGNOSTIC PRÉNATAL/EFFETS INDESIRABLES. MESURE DE LA DOULEUR. SEUIL NOCICEPTIF. DÉVELOPPEMENT FŒTAL

#### *Fetal pain : immediate and long term consequences*

KEY-WORDS (Index medicus) : FETAL/PAIN. ANALGESIA. PROGRAMMING

Véronique HOUFFLIN DEBARGE \*, \*\*, \*\*\*, Isabelle DUTRIEZ \*\*,  
Benoit PUSNIAK \*, \*\*, \*\*\*, Éléonore DELARUE \*, \*\*, \*\*\*,  
Laurent STORME \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*

### RÉSUMÉ

*De nombreuses situations sont potentiellement douloureuses pour le fœtus : malformations, gestes de médecine fœtale. Il est donc légitime de s'interroger sur la douleur fœtale. Les voies de la nociception sont fonctionnelles dès 26 semaines de grossesse. S'il est impossible de savoir ce que le fœtus ressent exactement, il est cependant essentiel de préciser les éventuelles conséquences immédiates et à long terme de ces stimulations nociceptives. Dès le début du deuxième trimestre, une réponse hémodynamique et endocrinienne au stress est observée lors des stimulations nociceptives. Chez l'animal, des conséquences à long terme sur l'axe corticotrope, la réponse ultérieure à la douleur et le comportement ont été mises en évidence après des stimulations nociceptives en période périnatale. Néanmoins, les données de l'expérimentation animale sont encore pauvres et il est nécessaire de poursuivre les travaux sur la douleur fœtale mais aussi sa prise en charge.*

### SUMMARY

*Several situations are potentially painful for fetuses, such as malformations and invasive procedures. Nociceptive pathways are known to be functional at 26 weeks. Even if*

---

\* Pôle d'Obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille — 59037 Lille cedex,  
e-mail : veronique.debarge@gmail.com

\*\* EA 4489, Univ Lille, Nord de France,

\*\*\* Département Hospitalo-Universitaire de Recherche Expérimentale, Faculté de Médecine de Lille, Université de Lille II

\*\*\*\* Pôle de Néonatalogie, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

*Tirés à part* : Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE, même adresse

*Article reçu le 16 mai 2010, accepté le 31 mai 2010*

*it is not possible to evaluate the fetal experience of pain, it is essential to examine its immediate and long-term consequences. As early as the beginning of the second trimester, hemodynamic and hormonal responses are observed following fetal nociceptive stimulation. In experimental studies, long-term changes have been noted in the corticotrop axis, subsequent responses to pain, and behavior after perinatal nociceptive stimulation.*

## **INTRODUCTION**

Le développement des gestes invasifs diagnostiques ou thérapeutiques pendant la grossesse et une meilleure connaissance des réactions à la douleur du nouveau-né et du prématuré ont amené les professionnels à réfléchir sur la possibilité pour le fœtus de ressentir la douleur. En effet, de nombreuses procédures anténatales sont potentiellement douloureuses comme par exemple les ponctions ou pose de drain thoracique ou vésical, les transfusions sanguines par la veine hépatique... Par ailleurs, certaines pathologies telles que le laparochisis, les occlusions intestinales... sont aussi susceptibles d'induire une douleur. Chez l'adulte, une stimulation nociceptive entraîne, en fonction de sa localisation et de son intensité, une réponse réflexe (reflexe nociceptif) associée à une réponse au stress (stimulation de l'axe corticosurrénalien et du système sympathique) avec réaction comportementale et émotionnelle, endocrinienne et hémodynamique. De nombreuses preuves scientifiques démontrent que le fœtus expérimente la plupart de ces réponses.

## **RÉPONSE IMMÉDIATE À UNE STIMULATION NOCICEPTIVE**

De nombreux arguments chez l'animal ou l'homme démontrent que le fœtus expérimente suite à une stimulation nociceptive une réponse au stress avec, comme chez l'adulte, une composante hormonale et une composante hémodynamique.

Chez l'animal, pendant la vie fœtale, une stimulation nociceptive entraîne une modification de la fréquence cardiaque : tachycardie ou bradycardie en fonction de l'intensité de la stimulation [1, 2]. Cette bradycardie, en cas de stimulation intense et brève peut s'apparenter à un malaise vagal. On note de plus une réponse hémodynamique avec augmentation de la pression artérielle et des résistances vasculaires pulmonaires [1-4]. Cette vasoconstriction pulmonaire pourrait être responsable des épisodes d'hypoxémie observés chez le prématuré lors des gestes invasifs (ponction veineuse, aspiration trachéale). Ces modifications hémodynamiques s'accompagnent d'une réponse hormonale avec augmentation des catécholamines et de la cortisolémie [2-4]. Les gestes invasifs de médecine fœtale sont parfois réalisés sur des fœtus fragilisés par une hypoxémie chronique (retard de croissance intra utérin-RCIU, infection avec anasarque fœto-placentaire...). La survenue d'une bradycardie dans ce contexte est susceptible d'aggraver le pronostic et d'entraîner une extraction en urgence par césarienne ou même une mort fœtale ou des lésions cérébrales. Même si cette réponse est brève, son existence doit être prise en compte dans la balance risque/bénéfice lorsqu'un geste de médecine fœtale est envisagé.

Une équipe s'est intéressée à la réponse au stress du fœtus humain lors de gestes invasifs de médecine fœtale. Deux types de procédure ont été comparés : ponction et transfusion par voie cordonale (non innervée et donc non douloureuse) ou dans la veine hépatique avec transgression de l'abdomen fœtal ou ponction thoracique (stimulation nociceptive probable). A partir du début de second trimestre, une réponse hormonale est observée : augmentation des  $\beta$  endorphines, de la noradrénaline (18 SA) et du cortisol (20 SA) [5]. Ces modifications apparaissent après dix minutes de procédure avec une réponse corrélée avec la durée du geste [5, 6]. Les transfusions au niveau du cordon, non innervé, ne modifient pas ou peu ces paramètres. Cette réponse fœtale est indépendante de la réponse maternelle et prouve donc l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fœtal lors des procédures invasives [6, 7]. Des modifications hémodynamiques sont aussi observées : tachycardie, baisse de l'index de pulsatilité au niveau de l'artère cérébrale moyenne dès 16 SA [8, 9].

Toutes ces études montrent clairement que le fœtus humain est capable de répondre de façon adaptée au stress. Cette réponse au stress est utilisée par la plupart des auteurs comme le témoin de l'existence d'une douleur fœtale. Ceci a bien évidemment des limites. La réponse au stress n'est pas spécifique de la douleur. Cependant, en l'absence de réponse au stress, il est improbable que le fœtus perçoive une douleur. Les réponses hormonale et hémodynamique au stress sont donc l'un des meilleurs et des seuls index permettant l'étude des réactions du fœtus humain à une stimulation douloureuse [10, 11].

## **CONSÉQUENCES À LONG TERME**

De nombreux arguments plaident pour une mémorisation et des conséquences à long terme des stimulations nociceptives pendant la vie fœtale.

Les capacités neuro sensorielles sont développées précocement durant la vie fœtale et un certain nombre de stimulation sont mémorisées. Ainsi, le nouveau-né réagit à certaines stimulations auditives perçues pendant la vie fœtale comme la musique ou la voix de sa mère (modification du comportement). Il reconnaît aussi l'odeur du liquide amniotique et de sa mère et ces odeurs ont un effet apaisant sur lui [12, 13]. Il semble donc légitime de penser que les stimulations nociceptives constituent in utero une première expérience de la douleur.

Actuellement, aucune étude n'a été publiée sur les conséquences à long terme des stimulations nociceptives pendant la vie fœtale. Cependant, toute stimulation « pathologique » par sa durée ou sa fréquence pourrait avoir un retentissement à une phase du développement où le système nerveux central est particulièrement vulnérable. Chez l'animal, une stimulation nociceptive répétée en période néonatale entraîne des modifications structurales au niveau de la corne dorsale de la moelle avec modification de la réponse ultérieure à la douleur [14]. Chez le prématuré, une modification de la réponse réflexe à la douleur est observée après stimulations

nociceptives répétées (sensibilisation) [15]. Le stress et la douleur seraient aussi à l'origine de conséquences neuro comportementales à long terme (réaction comportementale à la douleur différente, trouble de l'attention,..) [16]. Chez le prématuré, une mémorisation des stimulations nociceptives est observée dès 26 SA, âge à partir duquel les enfants sont généralement pris en charge activement dans notre pays. Cependant, l'absence de données à un terme plus précoce n'élimine pas l'éventualité d'une mémorisation de la douleur chez le fœtus à un âge gestationnel plus précoce.

Le stress pendant la vie fœtale et en particulier le stress hypoxique (retard de croissance in utero) est à l'origine d'une programmation de l'axe corticotrope et de l'augmentation d'un certain nombre de pathologies à l'âge adulte (hypothèse de Barker) [17]. Cette programmation pourrait être secondaire à une surexposition aux glucocorticoïdes pendant la vie fœtale. Dans la mesure où une stimulation nociceptive fœtale entraîne une augmentation de la cortisolémie, il est légitime de se demander si une stimulation nociceptive chronique ou répétée (pose de drain, malformation) ne pourrait pas être, elle aussi, à l'origine de conséquences à long terme.

Chez le fœtus d'agneau, une stimulation nociceptive de durée brève (1 heure), même répétée (à trois reprises) n'entraîne pas de modification à long terme de l'axe corticotrope et de la réactivité vasculaire (résultats de notre équipe en cours de publication). Nous avons en revanche montré qu'une stimulation nociceptive chronique pendant la vie fœtale ou en période néonatale (stimulation nociceptive d'une durée de trois semaines par injection d'une substance pro inflammatoire (CFA) chez le fœtus d'agneau ou chez le raton nouveau-né) entraîne une altération de la réponse au stress de l'axe corticotrope et de la réponse hémodynamique aux catécholamines à l'adolescence et à l'âge adulte (en cours de publication). Lors des tests de stimulation de l'axe corticotrope, la réponse est exagérée avec un retour à la base plus long chez le rat stimulé en période néonatale. Chez l'agneau, il est observé une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et une altération de la réactivité à la noradrénaline. Des conséquences à long terme similaires à celle du retard de croissance in utero sont donc possibles. Chez l'homme, la réponse comportementale et hormonale à une vaccination à huit semaines est différente en fonction du type de naissance (réponses plus importantes chez les enfants nés par forceps que chez ceux nés par voie vaginale simple ou par césarienne) [18]. Les enfants nés par extraction instrumentale ont par ailleurs un taux de cortisol plus important à la naissance [19].

Comme les autres stress ou les autres stimulations neurosensorielles, une stimulation nociceptive fœtale, si elle est chronique, intense ou répétée, pourrait s'accompagner de conséquences à long terme (mémorisation, modification des réponses de l'axe corticosurrénalien au stress, de la transmission et de l'intégration de l'influx nerveux....).



## ANALGÉSIE FŒTALE

### Effacité de l'analgésie

Les morphinomimétiques (fentanyl et sufentanil) sont les drogues les plus étudiées dans les protocoles d'analgésie fœtale. En effet, il est nécessaire d'avoir un médicament injectable et rapidement efficace. Les analgésiques comme le paracétamol n'ont jamais été testés dans cette indication. Enfin, l'ingestion de saccharose efficace chez le nouveau-né, n'a pas application chez le fœtus.

### *Données de l'expérimentation animale*

La réponse à une stimulation nociceptive électrique a été étudiée chez le fœtus d'agneau avec ou sans analgésie par morphinomimétiques. Une diminution du réflexe nociceptif est observée en cas d'analgésie fœtale par sufentanil (3 µg/kg) [2]. Dans ce modèle, l'analgésie fœtale est efficace sur la réponse hémodynamique puisque la bradycardie fœtale n'est plus observée après sufentanil. Dans un modèle de douleur fœtale par injection de formol (douleur d'une durée de une heure), la vasoconstriction pulmonaire n'est plus observée après analgésie par morphinomimétique.

En revanche, dans deux autres études chez le fœtus d'agneau, les morphinomimétiques (fentanyl et sufentanil) étaient responsables d'une tachycardie et d'une augmentation de la cortisolémie [2, 3]. Cette réponse est dose dépendante (observée avec le fentanyl à 50 µg/kg, non observée à 10 µg/kg). Une augmentation des lactates et une chute de la PO<sub>2</sub> et du pH étaient aussi mises en évidence dans l'étude de Smith [3]. Les auteurs recommandent en conséquence une utilisation prudente du fentanyl chez le fœtus.

### Données chez le fœtus humain

L'analgésie fœtale par morphinomimétiques a été évaluée par l'équipe de Fisk [20]. Ils ont comparé les réponses hormonale et hémodynamique lors d'une transfusion au niveau de la veine hépatique sans et avec analgésie par fentanyl (10 µg/kg) avec la réponse à une ponction au niveau du cordon ombilical. Ils ont montré que l'augmentation des βendorphines retrouvée en cas de transfusion au niveau de la veine hépatique était réduite sous fentanyl de même que la redistribution du flux sanguin vers le cerveau. L'augmentation du cortisol était similaire dans les deux groupes. La réponse à une ponction au niveau de la veine hépatique en cas d'analgésie fœtale était similaire à celle observée en cas de ponction au niveau du cordon ombilical non innervé et donc non douloureuse [20].

Chez le fœtus humain, l'analgésie par morphiniques est donc efficace sur la réponse au stress en dehors de la réponse de l'axe corticotrope. Il est donc possible que l'analgésie par morphiniques ne puisse pas supprimer les éventuelles conséquences métaboliques à long terme si le mécanisme de cette programmation est bien la surexposition aux glucocorticoïdes.

### **Protocoles d'administration**

Différentes voies d'administration des analgésiques sont envisageables chez le fœtus :

- transplacentaire via la mère,
- fœtale directe par voie transamniotique, intramusculaire ou par ponction cordonale.

La voie transplacentaire est utilisée en médecine fœtale dans le traitement des arythmies cardiaques fœtales par exemple. Des antiarythmiques sont prescrits à la mère pour traiter le fœtus. En cas de césarienne sous anesthésie générale, une sédation du nouveau-né est souvent observée, prouvant le passage des drogues utilisées pour l'anesthésie maternelle. La voie transplacentaire, via la mère permet d'éviter les risques d'une ponction fœtale directe. Cependant, elle comporte des risques maternels et ne sera proposée qu'en cas de procédure nécessitant une analgésie et/ou une anesthésie maternelle (chirurgie fœtale ouverte par exemple). Dans ce cas, les agents halogénés, les benzodiazépines et les morphiniques peuvent être prescrits et assurent une analgésie et/ou une anesthésie fœtale suffisante [21].

La voie transamniotique pourrait être une alternative intéressante pour un geste in utero de courte durée ou en cas de nécessité d'une analgésie fœtale de longue durée (malformation fœtale avec nécessité d'injections répétées). Elle consiste à injecter des drogues dans le liquide amniotique qui sont ensuite ingérées par le fœtus. Cette voie évite les effets indésirables maternels. Chez le fœtus d'agneau, l'injection intra amniotique de sufentanil (25 µg) permet d'obtenir des concentrations sériques fœtales supérieures à celle de la mère [22]. A cette dose, aucun effet systémique fœtal ou maternel n'est observé. Cette voie d'administration, est déjà utilisée avec succès dans d'autres indications thérapeutiques, telles que l'hypothyroïdie fœtale où de la thyroxine est injectée régulièrement dans le liquide amniotique [3]. Le risque principal est la rupture prématurée des membranes et l'avortement ou l'accouchement prématuré en fonction de l'âge gestationnel (risque de 0,5 à 1 %, majoré en cas de répétition du geste). De plus, si une analgésie au long cours est prescrite, un syndrome de sevrage pourrait être observé à la naissance.

La voie intra musculaire sera réservée aux procédures invasives ne nécessitant pas d'anesthésie générale maternelle et principalement aux procédures réalisées par fœtoscopie (occlusion trachéale en cas d'hernie diaphragmatique essentiellement) [21-24]. Dans ce cas, une analgésie locale ou loco-régionale peut être proposée à la patiente. La voie intra musculaire fœtale comporte le même risque que l'amniocentèse (rupture prématurée des membranes, avortement etc.).

Enfin, l'abord cordonal s'accompagne d'un risque de complications et/ou de perte fœtale plus élevé (1 à 3 %). Cette voie pourrait être réservée aux procédures où une ponction de sang fœtale est nécessaire à visée diagnostique par exemple.

L'efficacité de chaque technique d'analgésie est peu évaluée, les différentes voies d'administration n'ont pas été comparées et les effets à long terme des analgésiques sur le fœtus ne sont que partiellement connus. Cependant, l'analgésie fœtale pour de courtes périodes avec des doses adaptées d'opioïdes ne devrait pas avoir de conséquences à long terme.

## **Indications**

Au vue des données sur les conséquences immédiates mais aussi sur les possibles conséquences à long terme, il paraît indispensable de prescrire une analgésie fœtale lors des gestes invasifs de médecine fœtale, similaire à celle qui serait utilisée chez un prématuré au même âge gestationnel pour le même type de procédure. Dans ces conditions, en fonction du geste et de la nécessité ou non d'une analgésie maternelle, la voie d'abord pourra être transplacentaire via la mère, ou fœtale directe par intra musculaire ou injection intra cordonale.

D'autres indications peuvent être retenues : l'interruption médicale de grossesse aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres et certaines pathologies fœtales non létales (laparoschisis, fracture, occlusion...). Dans le cadre de l'IMG, il est légitime, pour ne pas induire une éventuelle souffrance inutile, de pratiquer une analgésie fœtale avant injection du produit fœticide. Enfin, pour les pathologies malformatives, peut être à l'origine d'une douleur chronique, aucun protocole de prise en charge n'est actuellement proposé. Dans la balance risque/bénéfice, les risques de la voie d'abord et ceux de l'analgésie au long cours par morphiniques doivent être évalués.

## **CONCLUSION**

Les données exposées démontrent que le fœtus est capable de réagir aux stimulations nociceptives par une réponse au stress similaire à celles de l'adulte et ce très précocement dès le début du second trimestre de la grossesse. Cette réponse hormonale et hémodynamique peut avoir des conséquences immédiates, préjudiciables pour des fœtus déjà fragilisés par une pathologie. Dans ces conditions, l'analgésie fœtale devrait être proposée pour tous les gestes pour lesquels une analgésie est réalisée chez un prématuré. Ces stimulations nociceptives pourraient aussi avoir des conséquences à long terme.

Même si le fœtus ne peut exprimer ce qu'il ressent, la douleur fœtale doit être une préoccupation des équipes de médecine fœtale.

L'élaboration de protocoles de recherche sur la douleur fœtale est donc indispensable à la fois dans un souci éthique (soulager la douleur) mais aussi pour mieux en appréhender les conséquences qu'elles soient immédiates ou à long terme et évaluer les protocoles d'analgésie.

## REMERCIEMENT

À l'Académie nationale de médecine pour l'obtention du prix Secrétan en 2006, la Fondation de France et la Fondation de l'Avenir pour l'obtention de bourses

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] HOUFFLIN-DEBARGE V., DELELIS A., JAILLARD S., LARRUE B., DERUELLE P., DUCLOY A.S. *et al.* — Effects of nociceptive stimuli on the pulmonary circulation in the ovine fetus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005 Feb., 288(2), R547-53.
- [2] HOUFFLIN DEBARGE V., BRESSON S., JAILLARD S., ELBA F., RIOU Y., DALMAS S. *et al.* — Development of a new model to investigate the fetal nociceptive pathways. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2005 Sep-Oct., 20(5), 415-9.
- [3] SMITH R.P., MILLER S.L., IGOSHEVA N., PEEBLES D.M., GLOVER V., JENKIN G. *et al.* — Cardiovascular and endocrine responses to cutaneous electrical stimulation after fentanyl in the ovine fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004 Mar., 190(3), 836-42.
- [4] NEWNHAM J.P., POLK D.H., KELLY R.W., PADBURY J.F., EVANS S.F., IKEGAMI M., *et al.* — Catecholamine response to ultrasonographically guided percutaneous blood sampling in fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994 Aug., 171(2), 460-5.
- [5] GIANNAKOULOPOULOS X., SEPULVEDA W., KOURT P., GLOVER V., FISK N.M. — Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*, 1994 Jul., 9, 344(8915), 77-81.
- [6] GITAU R., FISK N.M., TEIXEIRA J.M., CAMERON A., GLOVER V. — Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001 Jan., 86(1), 104-9.
- [7] GIANNAKOULOPOULOS X., TEIXEIRA J., FISK N., GLOVER V. — Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr. Res.*, 1999 Apr., 45(4 Pt 1), 494-9.
- [8] TEIXEIRA J., FOGLIANI R., GIANNAKOULOPOULOS X., GLOVER V., FISK N.M. — Fetal haemodynamic stress response to invasive procedures. *Lancet*, 1996 Mar. 2, 347(9001), 624.
- [9] TEIXEIRA J.M., GLOVER V., FISK N.M. — Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999 Oct., 181(4), 1018-25.
- [10] SMITH R.P., GITAU R., GLOVER V., FISK N.M. — Pain and stress in the human fetus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2000 Sep., 92(1), 161-5.
- [11] HUANG W., DEPREST J., MISSANT C., VAN DE VELDE M. — Management of fetal pain during invasive fetal procedures. A review. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, 2004, 55(2), 119-23.
- [12] MENNELLA J.A., JAGNOW C.P., BEAUCHAMP G.K. — Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*, 2001 Jun., 107(6), E88.
- [13] SCHAAL B., MARLIER L., SOUSSIGNAN R. — Olfactory function in the human fetus: evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid. *Behav. Neurosci.*, 1998 Dec., 112(6), 1438-49.
- [14] RUDA M.A., LING Q.D., HOHMANN A.G., PENG Y.B., TACHIBANA T. — Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science*. 2000 Jul. 28, 289(5479), 628-31.
- [15] ANDREWS K., FITZGERALD M. — The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*. 1994 Jan., 56(1), 95-101.

- [16] WHITFIELD M.F., GRUNAU R.E. — Behavior, pain perception, and the extremely low-birth weight survivor. *Clin Perinatol.* 2000 Jun., 27(2), 363-79.
- [17] BARKER D.J., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., HARDING J.E., OWENS J.A., ROBINSON J.S. — Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 1993 Apr. 10, 341(8850), 938-41.
- [18] TAYLOR A., FISK N.M., GLOVER V. — Mode of delivery and subsequent stress response. *Lancet.* 2000 Jan. 8, 355(9198), 120.
- [19] GITAU R., MENSON E., PICKLES V., FISK N.M., GLOVER V., MACLACHLAN N. — Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001 Sep., 98(1), 14-7.
- [20] FISK N.M., GITAU R., TEIXEIRA J.M., GIANNAKOULOPOULOS X., CAMERON A.D., GLOVER V.A. — Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology.* 2001 Oct., 95(4), 828-35.
- [21] VAN DE VELDE M., JANI J., DE BUCK F., DEPREST J. — Fetal pain perception and pain management. *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, 2006 Aug., 11(4), 232-6.
- [22] STRUMPER D., DURIEUX M.E., GOGARTEN W., VAN ALKEN H., HARTLEB K., MARCUS M.A. — Fetal plasma concentrations after intraamniotic sufentanil in chronically instrumented pregnant sheep. *Anesthesiology.* 2003 Jun. 98, (6), 1400-6, discussion 5A-6A.
- [23] HASHIMOTO H., HASHIMOTO K., SUEHARA N. — Successful in utero treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2006, 21(4), 360-5.
- [24] DEPREST J., GRATACOS E., NICOLAIDES K.H. — Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2004 Aug., 24(2), 121-6.

## DISCUSSION

### M. Jean SASSARD

*Dans la relation que vous évoquez entre le stress fœtal et le développement ultérieur d'un syndrome X vous impliquez le rôle des catécholamines et du cortisol fœtaux. Quel est le rôle des catécholamines et du cortisol maternel dans ce cadre ?*

En situation normale, les glucocorticoïdes maternels sont métabolisés au niveau placentaire (80 à 90 %) et les taux fœtaux sont cinq à dix fois inférieurs à ceux de la mère. En situation pathologique, il est possible que ce mécanisme protecteur soit effectivement dépassé avec un transfert plus important de la mère vers le fœtus. De plus, le cortisol et les catécholamines maternels en excès peuvent avoir une action sur la circulation utéro-placentaire avec dans certaines études une augmentation de la résistance des artères utérines et donc de possibles effets en particulier sur la croissance fœtale.

### M. Yves VILLE

*Tous les praticiens du fœtus s'accordent depuis les travaux de Fisk, il y a une dizaine d'années, à anesthésier préventivement le fœtus en vue d'un geste directement invasif. As-tu*

*comparé la réaction fœtale animale à la douleur chronique sans analgésie avec celle entraînée par la prise maternelle de morphinomimétiques ?*

Nous débutons actuellement un protocole d'étude de l'analgésie fœtale par morphinomimétiques et prévoyons de comparer les effets à long terme d'une douleur chronique avec ou sans analgésie à ceux d'une utilisation de morphinomimétiques seuls sans stimulation nociceptive.

## **Séance dédiée à la prédisposition et à la résistance génétiques aux maladies infectieuses**

### **Présentation**

Jean-Yves LE GALL

Depuis les années 80, le développement de la génétique moléculaire a donné une assise rationnelle et scientifique à la notion empirique de terrain, maintenant considéré comme un ensemble complexe de déterminants à expression tantôt monogénique tantôt multigénique. Deux domaines sont ainsi aujourd'hui bien documentés : celui de la sensibilité individuelle aux médicaments ou pharmacogénétique et celui des sensibilités ou des résistances aux différents agents infectieux (virus, bactéries ou parasites).

Les inégalités des individus vis-à-vis des agressions par des organismes étrangers ont été constatées de longue date ; c'est ainsi que les grandes épidémies qui ont ravagé les populations, en particulier au moyen âge, laissaient des survivants sans doute réfractaires à l'infestation par le pathogène en cause ou au développement d'une forme mortelle de cette infection. Le génome de nos contemporains est le résultat d'une longue évolution et au moins pour une part d'adaptation aux conditions du milieu et de ses pathogènes. Certaines mutations peuvent cependant apparaître paradoxales car elles combinent un effet bénéfique ou protecteur et donc en définitif un avantage sélectif, et par ailleurs un effet pathologique. L'exemple le plus anciennement connu est celui de l'hémoglobine S dont la répartition géographique recouvre la carte de l'infestation paludéenne : les individus porteurs de l'allèle HbS sont en général protégés contre les formes graves, mortelles du paludisme. Un deuxième exemple celui de la délétion CCR5- $\Delta$ 32 ; la protéine CCR5 est un récepteur des chimiokines et la délétion de 32 paires de bases dans le promoteur de son gène a pour conséquence d'empêcher son expression à la surface membranaire, ce récepteur étant indispensable au virus du Sida pour pénétrer dans les cellules et les infester. Dans les populations de l'hémisphère Nord 1 % des sujets est homozygote pour cette délétion et donc naturellement protégé contre l'infection par le VIH ; ces individus ne présentent aucun trouble particulier mais seraient plus exposés au risque d'encéphalite mortelle provoquée par des flavivirus transmis par des moustiques. A l'inverse il existe des individus qui succombent à des formes foudroyantes d'infection par des agents pathogènes qui, dans l'immense majorité des cas, ne

provoquent pas de maladies aussi sévères. L'exemple classique est celui des BCGites généralisées après vaccination par le BCG avec une fréquence d'environ un cas par million de sujets vaccinés. De la même façon une vulnérabilité particulière à *Neisseria meningitidis* s'observe chez les sujets déficients en composants du complément.



## CONFÉRENCE INVITÉE

### **Prédisposition génétique à l'encéphalite herpétique chez l'enfant**

MOTS-CLÉS : PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES. MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE. EPILEPSIE. CONVULSIONS FÉBRILES. TOLL-LIKE RÉCEPTEUR 3. INTERFÉRON ALPHA

### *Genetic predisposition to herpetic meningo-encephalitis in children*

KEY-WORDS (Index médical) : HERPETIC MENINGO ENCEPHALITIS. EPILEPSY. SEIZURES FEBRILE. TOLL-LIKE RECEPTOR 3. INTERFERON ALPHA

Jean-Laurent CASANOVA \*, Marc TARDIEU, Laurent ABEL

*L'infection par le virus herpes simplex de type 1 (HSV1) est fréquente et habituellement bénigne durant l'enfance (40 à 60 % des adolescents de 16 ans ont des anticorps circulants) ; exceptionnellement elle conduit à une encéphalite (fièvre, crises convulsives, très souvent altération de l'état de conscience, augmentation des protéines et des lymphocytes du LCR, anomalies de l'EEG et de l'IRM) dont le diagnostic étiologique repose sur l'analyse du LCR : détection de l'acide nucléique viral ou augmentation des anticorps spécifiques. Malgré le traitement antiviral (acyclovir) le risque de séquelles importantes (épilepsie, retard mental sévère) est élevé. La réponse à un agent infectieux est largement sous la dépendance du patrimoine génétique des individus, c'est-à-dire aussi bien de facteurs de résistance que de prédisposition, dont certains à déterminisme mendélien monogénique. Les auteurs ont entrepris l'étude moléculaire, en adoptant une stratégie de gènes candidats, d'une série de 85 enfants atteints d'encéphalite HSV1 pendant la période 1985-2004 et appartenant à des familles à taux élevé de consanguinité (7 sur 51). A ce jour dans huit de ces familles, cinq mutations différentes ont été caractérisées : elles touchent les gènes codant soit le Toll Like Receptor 3 (TLR3) soit une des protéines de la chaîne intracellulaire de transduction du signal entre ce récepteur et le promoteur de l'interféron  $\alpha$ , empêchant la synthèse de ce composé indispensable à la lutte contre HSV1.*

---

\* Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses. Inserm U 980 et Université Paris Descartes. Faculté de médecine Necker, 156 rue de Vaugirard 75015 Paris.  
E-mail : jean-laurent.casanova@inserm.fr

*Tirés à part* : Professeur Jean-Laurent CASANOVA même adresse  
*Article reçu et accepté le 7 juin 2010*

## SUMMARY

*Herpes simplex virus type 1 (HSV1) is frequent but usually benign in childhood. Between 40 % and 60 % of adolescents have circulating anti-HSV1 antibodies by the age of 16 years. However, HSV1 infection is occasionally associated with encephalitis (fever, seizures, frequently altered consciousness, elevated CSF protein levels and lymphocyte counts, and EEG and MRI abnormalities). The etiologic diagnosis is based on lumbar puncture and detection of the viral genome or specific antibodies in CSF. Despite antiviral treatment with acyclovir, there is a high risk of sequelae such as epilepsy and severe mental retardation. The response to microbial pathogens is largely influenced by the host's genetic background (factors of resistance and predisposition), including Mendelian monogenic determinants. During the period 1985-2004, we conducted a molecular study based on a candidate gene strategy in 85 children with HSV1 encephalitis. The children belonging to 51 families, of which 7 were consanguineous. Five different mutations have so far been identified in 8 of these families, affecting genes encoding either Toll-like receptor 3 (TLR3) or a protein involved in intracellular signal transduction from this receptor to the interferon " a gene promoter ", preventing the synthesis of this key molecule in the anti-HSV1 immune response.*

Deux points caractérisent l'encéphalite herpétique de l'enfant : sa rareté alors que l'infection par le virus herpes simplex de type 1 (HSV1) est fréquente et habituellement bénigne durant l'enfance (40 à 60 % des adolescents de 16 ans, suivant les pays, ont des anticorps circulants [1, 2] et son extrême gravité malgré le traitement antiviral donné précocement [3-5].

Au contraire de la réplication virale très limitée et courte au cours des infections HSV1 habituelles, une réplication intense du HSV1 a lieu dans les cellules du cerveau lors d'une encéphalite herpétique, ce qui induit un effet cytopathogène et une nécrose tissulaire. Une question physiopathologique majeure est de comprendre ce qui a autorisé cette réplication virale intracérébrale chez quelques sujets alors qu'elle est habituellement absente. Nous avons fait l'hypothèse que la survenue d'une encéphalite — au lieu d'une expression clinique bénigne de l'infection HSV1 — n'est pas l'effet du hasard ou d'une particularité du virus infectant, mais dépend de facteurs dépendants de l'hôte, en particulier des mutations dans des gènes essentiels pour l'induction d'une réponse immune innée antivirale efficace. Dans cette hypothèse, ce véritable déficit immunitaire d'origine génétique devait être remarquablement sélectif à la fois pour le système nerveux central et pour le HSV1 : pour le système nerveux central puisqu'il n'y a pas, en association avec l'encéphalite herpétique, de réplication virale intense dans d'autres organes, et pour le HSV1 puisqu'il n'y a pas de façon patente de susceptibilité particulière à d'autres infections virales graves. Dans la plupart des déficits immunitaires classiques, il n'y a pas, à l'inverse, d'infection HSV1 grave. Une hypothèse complémentaire peut être faite car malgré la mise sous traitement antiviral précoce, les nécroses cérébrales sont importantes. Cela suggère que le traitement antiviral n'est pas suffisant à lui seul (ou pas assez rapide) pour éviter des destructions neuronales et gliales et qu'il faut agir sur l'éventuel déficit immunitaire sélectif associé.

Notre connaissance de l'encéphalite herpétique a été profondément renouvelée au cours de ces cinq dernières années grâce à plusieurs résultats de grande importance. Une étude collective française regroupant l'histoire clinique de quatre vingt-cinq enfants, la plus vaste série à ce jour, a permis de mieux cerner l'histoire naturelle de la maladie sous traitement antiviral et d'étudier pour la première fois les caractéristiques génétiques des familles dont un enfant a été atteint [6]. Plusieurs travaux immunogénétiques *in vitro* évaluant les lymphocytes et fibroblastes des patients ont complètement modifié notre compréhension des mécanismes de la maladie et probablement de ses futurs traitements [7, 8].

Cet essai est focalisé sur les encéphalites herpétiques de l'enfant, à l'exclusion de la période néonatale. Une première partie décrit les résultats de l'étude clinique française tandis que la seconde synthétise les principaux points pratiques des études immunogénétiques.

## **DESCRIPTION CLINIQUE DES QUATRE VINGT-CINQ ENFANTS SUIVIS DANS L'ÉTUDE FRANÇAISE**

La méthode suivie a été d'identifier rétrospectivement, durant une période de vingt ans (1985-2004), tous les diagnostics d'encéphalites herpétiques posés en France chez des enfants entre un mois et seize ans [6]. Pour cela, après avoir interrogé systématiquement les services de neurologie pédiatrique français, nous avons analysé en détail le dossier des cas identifiés, avec vérification du diagnostic, recueil des données cliniques, radiologiques, biologiques initiales et lors du suivi. Dans un second temps, les familles qui l'acceptaient ont été revues en consultation pour analyser l'évolution à long terme et réaliser un interrogatoire focalisé sur leur éventuelle consanguinité, les autres cas familiaux d'infections herpétiques ainsi que toutes les infections virales graves observées dans la famille. Le diagnostic d'encéphalite herpétique a été considéré comme établi lorsque les signes cliniques et radiologiques étaient compatibles et qu'il existait soit une détection de l'acide nucléique viral dans le LCR en amplification génique, soit une montée d'anticorps spécifiques dans le LCR (par dosage ELISA), soit une détection d'antigène herpétique dans le LCR (pour les dossiers les plus anciens).

Le nombre d'enfants ayant présenté une encéphalite herpétique durant cette période a été de 85, soit de l'ordre de quatre diagnostics par an (écart constaté : un à neuf, plus important dans les années récentes, comme attendu, par effet d'une plus grande attention). Ceci démontre combien cette affection est rare, même si cette étude ne peut être considérée comme exhaustive. La répartition des âges au début de la maladie met en évidence une surreprésentation des enfants jeunes : 37 enfants (44 %) ont moins de un an au début des signes et 53 (62 %) moins de trois ans, l'accumulation de cas étant ensuite régulière jusqu'à seize ans, l'âge supérieur de notre étude. Cette répartition en âge des enfants atteints d'encéphalites herpétiques

ne suit pas celle de l'infection herpétique en générale : seuls 21 % des enfants de moins de trois ans dans la population générale ont été infectés par le HSV1 (présence d'anticorps spécifiques dans le sérum). Ainsi, le risque qu'une infection par HSV1 s'exprime par une encéphalite sévère et non par des signes bénins ou inapparents est-il plus élevé chez l'enfant de moins de trois ans (et plus encore de moins de un an) que par la suite, bien que le risque existe à tous les âges. L'encéphalite herpétique est liée le plus souvent à une infection HSV1 primaire chez les enfants jeunes, alors que plus tard, une encéphalite peut survenir lors d'une réinfection. Il est cependant difficile de trancher sur la simple évaluation rétrospective des sérologies : dans notre étude, nous avons pu établir avec certitude le caractères primaire ou secondaire de l'infection dans un quart des cas seulement.

Les principaux signes cliniques du début sont une fièvre et des crises convulsives : 93 % des enfants ont une fièvre supérieure à 38°5 à l'admission (15 %, supérieure à 40° C) tandis que 92 % présentent une crise convulsive (dont la moitié un état de mal). Lorsque la crise convulsive est courte, le risque est de confondre ce début d'encéphalite avec une crise convulsive occasionnelle lors d'hyperthermie (« crise convulsive fébrile »). La présence d'une altération de l'état de conscience dans 60 % des cas et, dans certains cas, l'âge de l'enfant (le diagnostic de crise fébrile ne devant jamais être retenu avant cinq mois) sont les deux premiers repères cliniques pour éviter cette confusion grave. On peut y associer la recommandation habituelle d'une étude du LCR lors de crise convulsive « fébrile » chez un enfant de moins de un an. L'étude du LCR au début d'une encéphalite herpétique montre une méningite lymphocytaire (> 10 cellules/ $\mu$ l) chez 72 % des sujets atteints, une élévation des taux des protéines (>0.4 g/L) chez 37 % et de l'interferon  $\alpha$  chez 65 % d'entre eux. La simple association d'une méningite lymphocytaire et de crises convulsives doit faire débiter le traitement antiviral, en attendant la confirmation biologique apportée désormais par la détection d'acide nucléique du virus par PCR dans le LCR (et très rarement dans le sérum).

L'EEG n'a pu être étudié de façon informative dans cette étude rétrospective, mais dans la grande majorité des cas, le tracé est asymétrique avec des pointes et parfois des crises enregistrées du coté des lésions nécrotiques. Il n'y a pas, en revanche, les ondes lentes continues ou intermittentes observées dans les encéphalites inflammatoires. Les classiques complexes périodiques unilatéraux sont rarement observés et parfois seulement de façon très brève dans le temps, au cours de l'évolution initiale de la maladie. Le dernier examen indispensable au diagnostic est la réalisation d'une IRM dans les 48 heures de l'arrivée de l'enfant. Cette imagerie précoce a été pathologique dans tous les cas où elle a été effectuée dans notre étude, au contraire de la tomодensitométrie qui était normale dans les trois premiers jours de la maladie pour 19 des 65 cas étudiés. Les lésions observées en IRM sont mieux visibles en signaux de diffusion, en Flair et en T2. Elles sont unilatérales dans 37/59 cas et bilatérales dans 22/59, de localisation temporale (41 patients) et pariétale (28 patients), les deux lobes étant atteints chez 13 patients. Les signaux dans la lésion évoquent un centre en voie de nécrose entouré d'un œdème important sous

TABLEAU 1. — Arguments en faveur de l'origine génétique de la susceptibilité à l'encéphalite herpétique.

**Études antérieures :**

Description de cas familiaux

Absence de foyers épidémiques (qui auraient suggéré une virulence élevée de certaines souches virales)

Description d'encéphalite herpétique dans des déficits immuns très rares (déficits STAT-1 et NEMO)

**Étude épidémiologique :**

Susceptibilité plus grande dans les trois premières années de vie.

Consanguinité plus élevée qu'attendue

Kératites herpétiques dans la famille à une fréquence plus élevée qu'attendue.

**Études immunogénétiques :**

Démonstration de 5 mutations de transmission récessive ou dominante dans huit familles différentes dans la voie TLR (mutation HSE1-4, les premières concernant TLR3 et Unc-93B

forme d'un vaste hypersignal de la substance blanche. L'aspect inflammatoire peut s'étendre au cours des quinze premiers jours.

L'évolution au long cours sous traitement antiviral a pu être évaluée en détail pour les 51 enfants dont les familles ont accepté de revenir en consultation dans le cadre de cette étude. Ces 51 enfants avaient des caractéristiques initiales identiques à celles des enfants qui n'ont pu être revus. Le temps médian entre le début de la fièvre et celui du traitement antiviral a été de deux jours (écart = 0,5 à 10 jours). Les doses d'acyclovir ont été très variables dans cette étude observationnelle allant de 15 à 75mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant dix à trente jours. Après un recul médian de sept à huit ans, les deux principales séquelles sont une épilepsie (56 % des patients, avec souvent un syndrome des spasmes infantiles survenant quelques mois après la phase d'encéphalite) et un retard mental (sévère chez 42 % des enfants, empêchant toute scolarité ultérieure). Huit patients ont présenté une reprise secondaire de symptômes, dite phase secondaire [7]. Seuls 13 des 51 enfants revus n'ont pas de difficultés cognitives, 12 parmi eux n'ont pas d'épilepsie. L'étude du lien entre les doses d'acyclovir reçues et la bonne qualité de l'évolution est difficile, mais un bénéfice de doses élevées ou données de façon très prolongées n'est pas patent. L'habitude prise de donner 45mg/kg/j pendant quinze jours paraît adaptée sans preuve que cette dose supérieure à l'AMM apporte un avantage supplémentaire.

**LES ARGUMENTS CLINIQUES SUGGÉRANT QUE LA SURVENUE D'UNE ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE EST SOUS CONTRÔLE GÉNÉTIQUE.**

Un des buts principaux de l'étude française était de renforcer par des arguments épidémiologiques l'hypothèse qu'un facteur génétique est essentiel dans l'induction

d'une encéphalite herpétique. La table 1 décrit ces arguments. Certains sont antérieurs à l'étude et ont été énoncés dans l'introduction. Notre travail a démontré le plus grand risque d'encéphalite herpétique chez l'enfant jeune. Il a apporté un autre argument important en faveur d'une origine génétique du risque de transformation encéphalitique de l'infection HSV1. Une consanguinité a été observée dans 7/51 familles évaluées et dans quatre autres, un autre membre de la famille proche était atteint de kératites herpétiques sévères et récurrentes. Les caractéristiques biologiques initiales des enfants atteints d'encéphalite issus de ces dix familles différaient : le nombre de leucocytes et le taux d'interféron  $\alpha$  dans le LCR étaient plus bas que dans le LCR des enfants dont la famille n'avait pas de caractéristiques particulières.

## LES DIFFÉRENTES MUTATIONS DE SUSCEPTIBILITÉ À UNE ENCÉPHALITE EN CAS D'INFECTION HERPÉTIQUE

Ce court chapitre ne peut reprendre la totalité des travaux effectués dans ce domaine très complexe mais vise à en donner les points principaux ainsi que les perspectives attendues.

Pour focaliser la recherche du défaut immunologique spécifique, la première piste suivie a été d'évaluer les voies de l'immunité innée en charge de la réponse antivirale très précoce, en particulier celles de la production de l'interféron  $\alpha$ , de la capacité de la cellule infectée par HSV1 à répondre à l'interféron  $\alpha$ , ou de la réponse antivirale dite Natural-Killer (NK). Il a été, de plus, fait l'hypothèse, a priori risquée, qu'un éventuel défaut pourrait dépendre d'une atteinte monogénique et que l'on puisse expliquer ainsi la spécificité pour le HSV1 et pour les cellules du système nerveux central.

La méthode suivie a été de tester systématiquement la capacité des lymphocytes (et des fibroblastes) des enfants atteints pour leur capacité à produire de l'interféron  $\alpha$  *in vitro* en présence de différents inducteurs chimiques ou de différentes particules virales. Les lymphocytes dont la réponse *in vitro* était faible ou absente étaient ensuite analysés en détail et comparés à l'activité *in vitro* des lymphocytes de leur parents. Si le profil de défaut d'induction d'interféron  $\alpha$  permettait de focaliser la recherche génétique, une mutation était cherchée par séquençage. Cette voie a été remarquablement productive puisque désormais cinq mutations différentes ont été ou sont en passe d'être démontrées dans huit familles [8, 9]. Cela ne signifie pas que les autres hypothèses (voies de la réception du message interféron et activité NK) ne seront pas démontrées chez certains autres enfants par la suite.

Toutes les mutations observées concernent la voie des Toll-Like Receptor (TLR). Les TLR sont une famille de récepteurs cellulaires qui reconnaissent non pas un antigène précis ou un ligand particulier (comme la plupart des récepteurs en immunologie) mais une conformation de molécule. Cette conformation de molécule peut être, par exemple, une lipoprotéine bactérienne ou un acide nucléique viral (ARN ou ADN, simple ou double brins). Un même récepteur peut reconnaître des

acides nucléiques provenant de virus différents pourvu que la conformation moléculaire soit la même. Les TLR reconnaissant des structures issues de bactéries sont en général sur la membrane cellulaire tandis que les TLR reconnaissant les différents types d'acides nucléiques viraux s'expriment le plus souvent dans des endosomes ayant inclus des particules virales. La liaison de l'acide nucléique viral sur un TLR induit in fine la production de nombreux médiateurs solubles de l'inflammation dont les cytokines, en particulier l'interféron  $\alpha$ . L'expression des différents TLR n'est pas identique sur toutes les cellules et certains virus reconnaissent préférentiellement certains TLR.

Ainsi, les mutations découvertes chez les sujets ayant présenté une encéphalite herpétique sont situées soit au niveau du TLR3 soit dans une des protéines de la chaîne intracellulaire de transduction du signal entre le TLR et l'activation finale du promoteur de l'interféron  $\alpha$ , expliquant l'incapacité à produire de l'interféron  $\alpha$  et donc à se défendre très rapidement contre l'infection HSV1. Nous avons également observé que ce défaut est très sélectif du HSV1 et des cellules du système nerveux central.

## CONCLUSION

L'encéphalite herpétique est une maladie rare liée à une susceptibilité individuelle du fait de mutations dont celles actuellement démontrées qui empêchent la production d'interféron  $\alpha$  lors de l'infection HSV1. Le déficit immunitaire très sélectif ainsi constitué a une expression dépendante de l'âge avec une susceptibilité particulière lorsque l'enfant est jeune probablement parce que des voies alternes de production de l'interféron  $\alpha$  s'établissent ultérieurement. L'encéphalite herpétique est une maladie qui reste d'une très grande gravité malgré le traitement antiviral. L'ajout d'interféron  $\alpha$  très précocement pourrait constituer une voie thérapeutique supplémentaire.

Il est crucial de poursuivre l'investigation immunogénétique de tous les nouveaux patients atteints d'une encéphalite herpétique (un contact peut être pris à l'adresse mail : jean-laurent.casanova@inserm.fr).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] PEBODY R.G., ANDREWS N., BROWN D. *et al.* — The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 in Europe. *Sex. Transm. Inf.*, 2004, 80, 185-91.
- [2] SMITH J.S., ROBINSON N.J. — Age-specific prevalence of infection with Herpes Simplex Virus type 2 and 1 : global review. *J. Infect. Dis.*, 2002, 186 (Suppl 1), S3-28.
- [3] WHITLEY R.J., GNANN J.W. — Viral encephalitis : familiar infections and emerging pathogens *Lancet*, 2002, 359, 507-13.
- [4] HSIEH W.B., CHIUNC, HU K.C. *et al.* — Outcome of herpes simplex encephalitis in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2007, 40, 34-8.

- [5] LAHAT E., BARR J., BARKAI G. *et al.* — Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch. Dis. Child*, 1999, 80, 69-71.
- [6] ABEL L., PLANCOULAIN S., JOUANGUY E. *et al.* — Age-dependent Mendelian predisposition to HSV-1 encephalitis in childhood. *J. Pediatr.*, 2010, sous presse.
- [7] DE TIÈGE X., ROSENBERG F., DES PORTES V. *et al.* — Herpes simplex relapses in children : differentiation of two neurologic entities. *Neurology*, 2003, 61, 241-3.
- [8] CASROUGE A., ZHANG S.Y., EIDENSHENK C. *et al.* — Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*, 2006, 314, 308-12.
- [9] ZHANG S.Y., JOUANGUY E., UGOLINI S. *et al.* — TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*, 2007, 317, 1522-7.



## COMMUNICATION

### **Génétique et sensibilité aux papillomavirus : le modèle de l'épidermodysplasie verruciforme**

MOTS-CLÉS : INFECTIONS À PAPILOMAVIRUS. PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE A UNE MALADIE. ÉPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME. KÉRATINOCYTES. CARCINOMES

### *Genetics and susceptibility to human papillomaviruses : epidermodysplasia verruciformis, a model disease*

KEY-WORDS (Index medicus) : PAPILOMAVIRUS INFECTIONS. GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE. EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS. KERATINOCYTES. CARCINOMA

Gérard ORTH \*

#### RÉSUMÉ

*Une grande variabilité interindividuelle caractérise l'issue des infections causées par les papillomavirus humains (HPV), quel que soit leur potentiel oncogène. Les facteurs génétiques et les mécanismes mis en jeu sont mal connus. Leur complexité est illustrée par l'épidermodysplasie verruciforme (EV), une génodermatose autosomique récessive rare, qui comporte un risque élevé de carcinome cutané. Cette maladie modèle reflète une sensibilité anormale aux bêtapapillomavirus, des virus ubiquitaires, comme HPV-5, associé aux cancers de l'EV. La majorité des cas est due à une mutation inactivant l'un ou l'autre des gènes apparentés, EVER1 et EVER2. Cette inactivation compense, très vraisemblablement, l'absence d'un gène viral (E5 ou E8) essentiel au pouvoir pathogène des papillomavirus. Les protéines E5 ou E8 interfèrent avec l'interaction des protéines EVER et d'un transporteur de zinc, ZnT1. L'EV constitue donc, vraisemblablement, un déficit primaire de l'immunité intrinsèque (constitutive) ou de l'immunité innée envers les bêtapapillomavirus, lié à une modulation de l'homéostasie du zinc au cours de l'infection des kératinocytes. Il reste à établir quels gènes jouent un rôle majeur dans les réponses antivirales, intrinsèques, innées, ou acquises, lors des infections par les autres papillomavirus humains, comme les HPV génitaux oncogènes.*

#### SUMMARY

*The outcomes of infection by human papillomaviruses (HPV), both oncogenic and non oncogenic, show major interindividual variability. The underlying genetic factors and mechanisms are poorly known, but their complexity is illustrated by epidermodysplasia*

\* Virologie, Institut Pasteur, 25 rue Docteur Roux, 75726 Paris cedex 15, e-mail : gorth@pasteur.fr

Tirés-à-part : Professeur Gérard ORTH, même adresse

Article reçu le 21 mai 2010, accepté le 7 juin 2010

*verruciformis (EV), a rare autosomal recessive genodermatosis associated with a high risk of non melanoma skin cancer. This model disease is characterized by abnormal susceptibility to widespread betapapillomaviruses, including HPV-5, a virus associated with EV cancers. Most cases of EV are caused by a mutation that inactivates either of two related genes, EVER1 and EVER2. This inactivation likely compensates for the absence of a viral gene (E5 or E8) essential for HPV pathogenicity. Proteins E5 and E8 interfere with the interaction between EVER proteins and ZnT1, a zinc transporter. EV is thus likely to represent a primary defect of intrinsic (constitutive) immunity or innate immunity to betapapillomaviruses, involving modulation of zinc homeostasis upon keratinocyte infection. It remains to be established which cellular genes are involved in intrinsic, innate or acquired immune responses to other human papillomaviruses, including oncogenic genital types.*

## INTRODUCTION

Les infections causées par les papillomavirus humains (dénommés HPV) représentent un important problème de santé publique. Si nombre de ces virus ne provoquent que des tumeurs bénignes de la peau, d'autres sont à l'origine des maladies virales à transmission sexuelle les plus fréquentes. Parmi ceux-ci figurent les agents étiologiques du cancer du col de l'utérus (le second cancer féminin à l'échelle mondiale), de cancers des organes génitaux externes et de la région anale, et de cancers de l'oropharynx [1-3]. Une grande variation interindividuelle caractérise l'issue de l'infection par les HPV, de l'infection inapparente au cancer [4]. Les réponses immunitaires de l'hôte à l'infection par ces virus ne sont encore que partiellement comprises [5]. Les facteurs génétiques qui jouent, très vraisemblablement, un rôle majeur dans l'histoire naturelle de l'infection restent très mal connus [6, 7]. Une maladie modèle, l'épidermodysplasie verruciforme, a permis récemment des progrès dans la compréhension de ces facteurs et des mécanismes mis en jeu [6-8].

## LES INFECTIONS PAR LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

### Caractères généraux des papillomavirus humains

Cent vingt-quatre types de papillomavirus humains (HPV-1 — HPV-124)) ont été caractérisés à ce jour et des dizaines de types additionnels ont été identifiés [9]. Leur capside nue contient une molécule d'ADN circulaire constituée de 7 500 à 8 000 paires de nucléotides. Les différents types d'HPV présentent une organisation génétique similaire. Huit phases ouvertes de lecture, localisées sur le même brin de l'ADN viral, sont réparties en deux régions, E et L (Figure 1) situées en aval d'une région de régulation non codante [1, 2]. Une grande diversité phylogénétique et biologique traduit l'étonnante multiplicité des HPV. La comparaison de la séquence nucléotidique des ADN viraux a conduit à répartir les types d'HPV dans cinq genres (*Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* et *Nupapillomavirus*) et, au sein de ces genres, dans de nombreuses espèces [9].

Cette classification phylogénétique reflète le tropisme, le pouvoir pathogène et le potentiel oncogène des HPV [1, 2] (Tableau 1).

TABLEAU 1. — Principaux papillomavirus humains

Genres	Espèces	Types	Tropisme	Maladies
<i>Alphapapillomavirus</i>	$\alpha 1$	32	Oral	Maladie de Heck
	$\alpha 2$	3, 10, 28	Cutané	Verrues planes
	$\alpha 4$	2, 27, 57	Cutané	Verrues vulgaires
	$\alpha 7$	18, 39, 45, 59, 68	Anogénital	Lésions intraépithéliales, carcinomes
	$\alpha 9$	16, 31, 33, 35, 52, 59	Anogénital	Lésions intraépithéliales, carcinomes
	$\alpha 10$	6, 11	Anogénital	Condylomes acuminés
		13	Oral	Maladie de Heck
<i>Betapapillomavirus</i>	$\beta 1$	5, 8, 12, 14, 20, 36, 47	Cutané	Epidermodysplasie verruciforme
	$\beta 2$	9, 15, 17, 38	Cutané	Epidermodysplasie verruciforme
	$\beta 3$	49	Cutané	Épidermodysplasie verruciforme
<i>Gammapapillomavirus</i>	$\gamma 1$	4, 65	Cutané	Verrues
	$\gamma 2$	60	Cutané	Verrues
<i>Mupapillomavirus</i>	$\mu 1$	1	Cutané	Verrues plantaires profondes
	$\mu 2$	63	Cutané	Verrues
<i>Nupapillomavirus</i>	$\nu$	41	Cutané	Verrues

### Infections par les papillomavirus humains

Les HPV infectent spécifiquement les kératinocytes des épithéliums malpighiens de la peau ou de certaines muqueuses. Les cellules souches de ces épithéliums constituent, très vraisemblablement, leur cible [10]. Aucun des systèmes usuels de culture cellulaire ne permet leur multiplication *in vitro*. Leur réplication *in vivo* est étroitement liée à l'expression de la différenciation terminale des kératinocytes [1, 2]. Chaque type d'HPV possède un tropisme et un pouvoir pathogène spécifiques (Tableau 1). Les HPV sont ubiquitaires. Les infections sont souvent acquises très tôt dans l'enfance (HPV cutanés) ou dès le début de l'activité sexuelle (HPV génitaux). Leur issue varie beaucoup en fonction de l'hôte, mais aussi du type d'HPV. Les infections sont souvent latentes (asymptomatiques) et transitoires. Elles peuvent se traduire par des proliférations épithéliales bénignes de la peau ou des muqueuses (Tableau 1). Ces lésions régressent en général. Mais certains HPV ont un potentiel oncogène et les lésions intraépithéliales qu'ils provoquent peuvent persister et évoluer vers le carcinome *in situ* et le carcinome invasif. Parmi eux figurent les HPV responsables, entre autres, des carcinomes du col utérin, comme les HPV-16 et -18, ou responsables des carcinomes cutanés de l'épidermodysplasie verruciforme (EV), comme l'HPV-5 [1-3] (Tableau 1).

L'infection latente ne requiert, très vraisemblablement, que l'expression des protéines E1 et E2, mises en jeu dans la réplication du génome viral (E1, E2), la régulation de sa transcription (E2) et la ségrégation de l'ADN viral dans les cellules en division (E2). La production d'une lésion et la réplication virale qui l'accompagne représentent un double défi pour les HPV. Il leur faut stimuler la prolifération des cellules souches épithéliales quiescentes, puis se multiplier dans des kératinocytes qui ne se divisent plus, au cours de leur différenciation terminale. La stratégie commune à la plupart des HPV met en jeu les protéines E5/E8, E6 et E7. L'interaction d'E6 et d'E7 avec des protéines cellulaires entraîne, d'une part, l'activation de la machinerie de synthèse d'ADN de la cellule et une progression dans le cycle cellulaire et, d'autre part, l'inhibition de l'apoptose qui résulterait de l'induction d'une synthèse d'ADN non programmée. Les protéines E6 et E7 des HPV génitaux oncogènes interagissent avec des cibles cellulaires (p53, pRB, ...) dont l'inactivation induit une instabilité génétique et chromosomique [1, 11]. Le rôle des protéines E5 et E8 dans l'expression des propriétés biologiques des HPV sera discuté par la suite.

### **Grande variation interindividuelle de l'issue des infections par les HPV**

Diverses réponses cellulaires, mobilisant l'immunité intrinsèque, innée ou spécifique, sont mises en jeu dans le contrôle de l'infection par les kératinocytes, la guérison de l'infection, et la régression des lésions. Ces réponses immunitaires ne sont encore qu'imparfaitement connues [5, 12]. Elles mettent en jeu les constituants du système immunitaire cutané (incluant les kératinocytes) et des lymphocytes T CD4+ auxiliaires et CD8+ cytotoxiques spécifiques de protéines virales non structurales (E2, E6, E7, ...). Certains HPV ont développé des stratégies pour échapper à ces réponses immunitaires, parmi lesquelles, l'inhibition de la synthèse des interférons de type 1 et de la réponse à ces cytokines ou l'inhibition de l'expression des antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) [13]. Le rôle prépondérant des facteurs immunitaires dans la sensibilité aux HPV est illustré par la prévalence élevée des infections asymptomatiques et des maladies cutanées et génitales dues à ces virus, chez des patients présentant une immunodépression iatrogène (allogreffes d'organe) ou acquise (infection par le virus de l'immunodéficience humaine) [1, 2]. Un déficit immunitaire primaire, le syndrome de WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis*), entraîne une prédisposition à des infections cutanées et génitales chroniques, généralement causées par des alphapapillomavirus. Cette maladie est associée à des mutations dans le gène d'un récepteur de chimiokine, CXCR4 [14].

Une grande variabilité interindividuelle caractérise l'issue des infections causées par les HPV dans la population générale. L'infection latente peut être transitoire ou persistante ; elle peut ou non conduire à une maladie ; les lésions peuvent régresser (très souvent) ou persister ; les lésions persistantes peuvent ou non évoluer vers la malignité. L'infection persistante par un HPV génital potentiellement oncogène (une quinzaine de types) constitue une condition nécessaire pour que se développent le précurseur immédiat du cancer du col de l'utérus (la néoplasie intraépithéliale de

grade 3, regroupant la dysplasie sévère et le carcinome *in situ*), puis le cancer. Cette persistance n'est observée que chez une minorité des patientes infectées [1, 2, 4]. Des cofacteurs augmentent le risque de cancer chez les femmes infectées (tabagisme, usage prolongé de contraceptifs oraux, ...) [3].

Deux maladies sont caractérisées par une sensibilité anormale à des types spécifiques d'HPV : l'épidermodysplasie verruciforme [6], qui sera étudiée en détail, et la maladie de Heck (hyperplasie épithéliale focale orale), essentiellement observée chez des eskimos et des amérindiens [15]. Ces maladies ont une transmission mendélienne, ce qui souligne l'importance des facteurs génétiques et leur spécificité dans l'issue des infections par les HPV.

### **Rôle des facteurs génétiques dans l'histoire naturelle des infections**

Les facteurs génétiques à l'origine de la variabilité de la réponse aux HPV dans la population générale ne sont que très incomplètement compris [2, 16, 17]. La sensibilité ou la résistance à ces virus devrait dépendre du polymorphisme ou de mutations de gènes de l'hôte intervenant à différentes étapes de l'infection : l'expression ou l'activité de protéines virales non structurales dans les kératinocytes, les réponses immunitaires à l'infection ou au développement d'une lésion, la progression tumorale (immortalisation, transformation maligne, métastase).

L'essentiel des travaux dans ce domaine a porté sur les facteurs génétiques associés à la persistance de l'infection par les HPV génitaux potentiellement oncogènes et à la progression des lésions intraépithéliales du col utérin vers le cancer [16-18]. Le rôle de facteurs génétiques a d'abord été étayé par des études d'agrégation familiale de cas de cancer du col de l'utérus et par l'observation d'une association positive ou négative récurrente entre ce cancer et certains allèles ou haplotypes de gènes de classe I et II du CMH (mis en jeu dans la présentation des antigènes viraux aux lymphocytes T) [16]. Les nombreuses études sur les relations entre le polymorphisme (arginine ou proline) du codon 72 du gène *TP53* et le risque de cancer cervical ont eu des résultats équivoques [18]. L'étude de gènes candidats a révélé, récemment, l'association de variants de quelques gènes de la réponse immunitaire ou de la réparation de l'ADN avec le risque de persistance de l'infection (gènes *IRF3*, *IFNG*, ...) ou celui d'une progression vers le cancer (gènes *FANCA*, *IFNG*, ...) [16]. Ces premiers résultats sont à confirmer et ces études d'association devraient s'étendre à l'échelle du génome entier. L'étude d'une génodermatose, l'épidermodysplasie verruciforme, a montré la nécessité de ne pas avoir d'idées préconçues pour aborder ce problème.

## **L'ÉPIDERMODYPLASIE VERRUCIFORME**

### **Historique**

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) a été décrite en 1922 par Lewandowsky et Lutz [19]. La patiente décrite avait des parents consanguins et présentait des papules

squameuses rougeâtres disséminées sur tout le corps. Elle développa un carcinome invasif du front à l'âge de 25 ans. La consanguinité parentale et le caractère familial de la maladie observés pour certains des premiers cas décrits conduisirent, dès 1933, à postuler que l'EV était transmise par un gène récessif [20]. Mais, durant les 25 années qui ont suivi sa description, la nature de la maladie a été un sujet de controverses : anomalie héréditaire de la différenciation épidermique associée à une prédisposition au développement de cancers cutanés, pour certains ; forme particulière de verrucose généralisée, pour d'autres [6, 21].

La nature virale de l'EV a été établie par des expériences d'auto et d'hétéro-inoculation d'extraits de lésions [22, 23], puis par l'observation de particules virales, de morphologie similaire à celle du virus de la verrue, dans les lésions bénignes, faisant de l'EV un modèle pour étudier le rôle des virus dans l'oncogenèse [23]. La découverte de la pluralité du virus de la verrue en 1977 a conduit à la mise en évidence de l'association de l'EV à des types spécifiques d'HPV [24, 25] et à celle du rôle de l'un de ces virus dans la genèse des cancers [21, 26, 27]. Ces virus se sont révélés être à l'origine d'infections asymptomatiques très fréquentes dans la population générale [28-30]. L'hétérogénéité génétique de la maladie a été démontrée et les deux principaux gènes associés à l'EV ont été identifiés [31, 32]. D'où cette définition de l'EV : une maladie cutanée autosomique récessive rare, comportant un risque élevé de cancer cutané, qui résulte d'une sensibilité anormale à un groupe d'HPV spécifiques ubiquitaires (bêtapapillomavirus), dont certains ont un potentiel oncogène [6, 21].

## **Le phénotype de l'épidermodysplasie verruciforme**

### ***Clinique***

L'EV débute en général avant l'âge de dix ans. La maladie est caractérisée par des lésions cutanées, ayant l'aspect de verrues planes ou de macules brunâtres, rougeâtres ou achromiques. Ces lésions sont réfractaires aux traitements usuels et persistent durant toute la vie. Les couches épineuse et granuleuse de l'épiderme renferment des kératinocytes « dysplasiques », au cytoplasme hypertrophié faiblement coloré et au noyau vacuolisé. Ces cellules traduisent l'effet cytopathogène qu'induit la réplication des virus spécifiquement associés à l'EV. Environ vingt ans après le début de la maladie, plus de la moitié des patients développe des lésions précancéreuses (maladie de Bowen, kératoses actiniques), puis des carcinomes spinocellulaires de la peau, en général au niveau de régions exposées au soleil [33]. Les patients sont, par ailleurs, en bonne santé. Chez une minorité d'entre eux, cependant, la maladie est associée à un retard mental ou à d'autres anomalies congénitales [34].

### ***Virologie***

Les lésions d'EV sont provoquées par un groupe de virus apparentés (dénommés, à l'origine, HPV de l'EV) regroupés maintenant dans le genre *Betapapillomavirus* [9, 21]. Ce genre comprend actuellement 39 types d'HPV ; une vingtaine de ces virus a

été initialement identifiée à partir de cas d'EV. Les patients sont généralement infectés par de multiples types de bêtapapillomavirus et, souvent, le sont également par HPV-3, un alphapapillomavirus à l'origine de verrues planes dans la population générale. Les lésions polymorphes d'EV sont caractérisées par leur richesse en particules virales. L'ADN viral est aisément détecté par des méthodes d'hybridation moléculaire, sans amplification préalable [21, 33].

Contrastant avec la grande multiplicité des types d'HPV associés aux lésions bénignes, seuls HPV-5 et, occasionnellement, les types 8, 14, 17, 20 et 47 sont détectés dans les cancers. Chaque cellule tumorale contient des copies multiples du génome viral à l'état épisomique et d'abondant transcrits des gènes E6 et E7 [21]. Des anticorps dirigés contre l'une ou l'autre des protéines E6 et E7 sont présents chez 70 % des patients. Ces données indiquent que le processus de carcinogenèse cutanée requiert la présence et l'expression du génome du HPV-5 ou de bêtapapillomavirus apparentés. La présence fréquente de mutations du gène *TP53* dans les lésions pré malignes et malignes suggère un rôle syncarcinogénique de ces virus et des radiations ultraviolettes du soleil dans la genèse de cancers cutanés chez de jeunes adultes atteints d'EV [35].

### ***Immunologie***

Les patients souffrant d'EV ne sont pas anormalement prédisposés aux infections bactériennes, virales ou fongiques, en particulier à l'infection par les HPV induisant des maladies génitales ou des verrues dans la population générale (à l'exception d'HPV-3). L'immunité humorale de ces patients est préservée [33] et la présence d'anticorps dirigés contre HPV-5 et d'autres bêtapapillomavirus est régulièrement mise en évidence [36, 37]. On ignore encore quel dysfonctionnement de l'immunité innée ou de l'immunité acquise conduit à la persistance des lésions d'EV, alors que les verrues régressent le plus souvent dans la population générale [38]. Une réponse anormale de lymphocytes T ou de cellules tueuses naturelles de patients à des kératinocytes autologues infectés a été rapportée, mais ces travaux anciens demandent confirmation [39].

Certains troubles de l'immunité cellulaire non spécifique, révélés par des tests *in vitro* et *in vivo*, ont été observés chez la plupart (mais pas la totalité) des patients décrits dans la littérature [39-41]. L'anomalie la plus constante est une anergie à la sensibilisation par le dinitrochlorobenzène [41]. On ignore si ces anomalies, en particulier celles qui affectent l'immunité cellulaire locale, résultent d'un déficit immunitaire primaire et pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie, ou sont secondaires à l'infection virale chronique massive [39, 41].

### **Les bêtapapillomavirus en dehors de l'EV**

#### ***Rareté des phénotypes d'EV au cours d'une immunodépression***

Les patients immunodéprimés à l'occasion d'une allogreffe d'organe ont un risque élevé de développer des verrues et des carcinomes cutanés. Cependant, des phéno-

copies d'EV (caractérisées par la présence de macules et de cancers cutanés associés au HPV-5) ne sont que très rarement observées au cours de l'immunodépression iatrogène. Il en est de même au cours de l'immunodépression acquise après une infection par le virus de l'immunodéficience humaine [42, 43]. Les verrues observées chez des patients immunodéprimés et des sujets de la population générale sont causées par les mêmes types d'HPV (Tableau 1). Pour qu'un bêtapapillomavirus soit détecté dans ces verrues, sans amplification préalable des séquences virales, une co-infection par HPV-3 ou un type apparenté semble nécessaire [44].

L'immunosuppression n'est donc pas une condition suffisante pour que soit levée la restriction qui s'exerce sur l'expression des propriétés biologiques des bêtapapillomavirus dans la population générale. Une maladie évoquant l'EV peut survenir chez des malades atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère traité par une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, mais uniquement lorsque ce déficit est dû à des mutations de la chaîne  $\gamma$  commune à différents récepteurs de cytokine ou de la tyrosine kinase JAK-3 associée à ces récepteurs [45]. La vulnérabilité aux bêtapapillomavirus requiert donc un dysfonctionnement immunitaire spécifique, auquel participent très vraisemblablement les kératinocytes.

#### ***Les bêtapapillomavirus sont-ils des virus commensaux ?***

Le réservoir des HPV spécifiques de l'EV a longtemps été une énigme. L'utilisation d'approches de PCR conçues pour détecter les HPV spécifiques de l'EV et de nouveaux virus apparentés a apporté une profusion d'informations sur l'épidémiologie et la biologie de ces virus. Une diversité impressionnante des bêtapapillomavirus a été mise en évidence. La prévalence des infections asymptomatiques de la peau par ces virus s'est révélée très élevée et il a été montré que ces infections pouvaient être acquises très tôt dans la première enfance [6, 28-30]. Cependant, la prévalence des anticorps spécifiques de ces virus est faible (inférieure à 10 %) chez l'adulte dans la population générale [36, 37, 46]. Compte tenu du caractère ubiquitaire et asymptomatique des infections, il a été proposé que les bêtapapillomavirus étaient des commensaux de la peau humaine [30].

#### ***Les bêtapapillomavirus sont-ils inoffensifs ?***

L'innocuité des bêtapapillomavirus pour la population générale reste un sujet de controverses [47]. Des séquences d'ADN de ces virus ont été détectées dans 25 % à 60 % des carcinomes basocellulaires et des carcinomes spinocellulaires cutanés de malades immunocompétents et dans environ 90 % des cancers spinocellulaires de receveurs de greffes d'organe. Il en est de même pour les kératoses actiniques [48]. Mais la faible quantité de ces séquences (en général très inférieure à une copie du génome viral par cellule) impose une amplification préalable à leur détection [48, 49]. Ces observations, et d'autres, ont conduit à suspecter que les bêtapapillomavirus joueraient un rôle dans la carcinogenèse cutanée chez des patients non atteints d'EV [48, 50, 51]. Les effets mutagène et immunodépresseur des radiations ultraviolettes du soleil représentent le facteur de risque majeur pour le développement



des cancers de la peau. Une contribution des bêtapapillomavirus nécessiterait des mécanismes différents de ceux qui conduisent à un carcinome du col de l'utérus ou à un carcinome cutané de l'EV, en mettant en jeu l'expression continue des oncogènes viraux dans chaque cellule tumorale [47].

Une levée partielle de la restriction à l'infection par les bêtapapillomavirus est associée à des maladies de la peau comportant une hyperprolifération de l'épiderme. Les anticorps spécifiques du HPV-5 ont une prévalence plus élevée (de 10 à 20 fois) chez les patients atteints de psoriasis, par comparaison avec la population générale [36]. Il en est de même pour d'autres conditions pathologiques entraînant une prolifération intensive des kératinocytes (formes sévères de diverses maladies bulleuses, brûlures étendues) [46]. HPV-5 et d'autres bêtapapillomavirus ont été détectés par une approche très sensible de PCR (mais parfois directement par hybridation moléculaire) dans la grande majorité des lésions de patients atteints de psoriasis. Ces patients pourraient constituer un réservoir du HPV-5 [36]. Il a été proposé qu'HPV-5 et d'autres HPV associés à l'EV pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie [52], mais il reste à démontrer que les oncoprotéines virales sont exprimées à un niveau suffisant pour contribuer à l'hyperprolifération des kératinocytes et à la réaction auto-immune caractérisant le psoriasis.

## LES GENES *EVER*

### L'EV, une maladie autosomique récessive hétérogène

Plusieurs observations sont compatibles avec une transmission autosomique récessive de l'EV (MIM 226400). Environ 10 % des patients décrits dans la littérature sont nés d'un mariage consanguin et environ 10 % des familles comportent plus d'un enfant atteint. La proportion des enfants malades est proche de 25 % et leur sex-ratio est voisin de 1 [34]. Un exemple de transmission récessive liée au chromosome X (MIM 305350) a cependant été rapporté [53]. L'analyse génétique de familles consanguines a permis de confirmer l'hétérogénéité non allélique de l'EV, en mettant en évidence deux loci de sensibilité. L'un, *EVI*, est localisé dans la région chromosomique 17q25 ; l'autre, *EV2*, est inclus dans la région 2p21-p24 [31, 54].

### Les gènes *EVER* et leur rôle dans la majorité des cas d'EV

L'analyse de la région *EVI* a révélé l'existence de mutations non-sens homozygotes ségrégant avec la maladie, dans l'un ou l'autre de deux nouveaux gènes adjacents, initialement nommés *EVER1* et *EVER2* [32]. Ces gènes ont été ensuite renommés *TMC6* et *TMC8* en raison de leur appartenance à une nouvelle famille de gènes très conservés, les gènes *TMC* (*transmembrane channel-like*) codant pour des protéines transmembranaires possiblement mises en jeu dans l'homéostasie ionique cellulaire et la transduction de signaux. Des mutations affectant le gène *TMC1* sont responsables d'une surdité [55].

Une étude réalisée à l'Institut Pasteur a permis de mettre en évidence des mutations homozygotes inactivant l'un ou l'autre gène *EVER* chez 31 (75 %) des 41 cas familiaux ou sporadiques étudiés. Dix mutations ont été ainsi identifiées (hétérogénéité allélique) chez des patients d'origine algérienne, colombienne, polonaise ou japonaise. L'étude de familles a révélé une pénétrance complète des mutations homozygotes. Aucune corrélation n'a été observée entre le génotype et le phénotype des patients. Cinq nouvelles mutations des gènes *EVER1/TMC6* ou *EVER2/TMC8* ont été décrites par d'autres groupes chez des patients d'origine géographique diverse [6, 7]. L'inactivation homozygote des gènes *EVER1* ou *EVER2* est donc la cause de la majorité des cas d'EV à l'échelle mondiale.

## LA PATHOGÉNIE DE L'EV ET L'HOMÉOSTASIE DU ZINC

### Les protéines *EVER* et l'homéostasie du zinc

Les gènes *EVER* codent pour des protéines apparentées comportant 10 (*EVER1*) ou 8 (*EVER2*) domaines transmembranaires, localisées dans le réticulum endoplasmique [32]. Ces deux gènes sont transcrits dans la peau et, à un niveau élevé, dans les lymphocytes T CD4+ et CD8+, les lymphocytes B et les cellules NK et, pour le gène *EVER1* au moins, dans les cellules endothéliales, les cellules myéloïdes CD33+ et les cellules dendritiques [6].

Des travaux récents du groupe de Michel Favre ont montré que les protéines *EVER* formaient un complexe et qu'elles interagissaient avec le transporteur (exportateur) de zinc ZnT1<sup>+</sup> [56]. L'expression des protéines *EVER* et ZnT1 dans des kératinocytes réprime la synthèse des facteurs de transcription MTF-1 (*metal regulatory transcription factor 1*) et AP-1 (*activator protein 1*). Les protéines *EVER* et ZnT1 n'influenceraient pas la concentration intracellulaire du zinc, mais affecteraient sa distribution intracellulaire. L'expression d'*EVER2* inhibe le transport du zinc libre dans le nucléole [56].

Les protéines ZnT1 et MTF-1 jouent un rôle central dans l'homéostasie du zinc [57]. Il a donc été proposé que les protéines *EVER* participent à la constitution d'un complexe de transport du zinc régulant la balance intracellulaire des ions Zn<sup>++</sup> [8]. D'autres protéines cellulaires interagissant avec les protéines *EVER* ont été identifiées [8], mais la signification fonctionnelle de ces interactions reste incomprise.

### Les bêtapapillomavirus et l'homéostasie du zinc

Le lien des protéines *EVER* avec l'homéostasie du zinc a d'abord été suspecté à la suite de travaux montrant que les HPV associés à l'EV étaient très vraisemblablement défectifs pour un gène (E5 ou E8) essentiel au développement d'une lésion et codant pour une protéine interagissant avec ZnT1 [58].

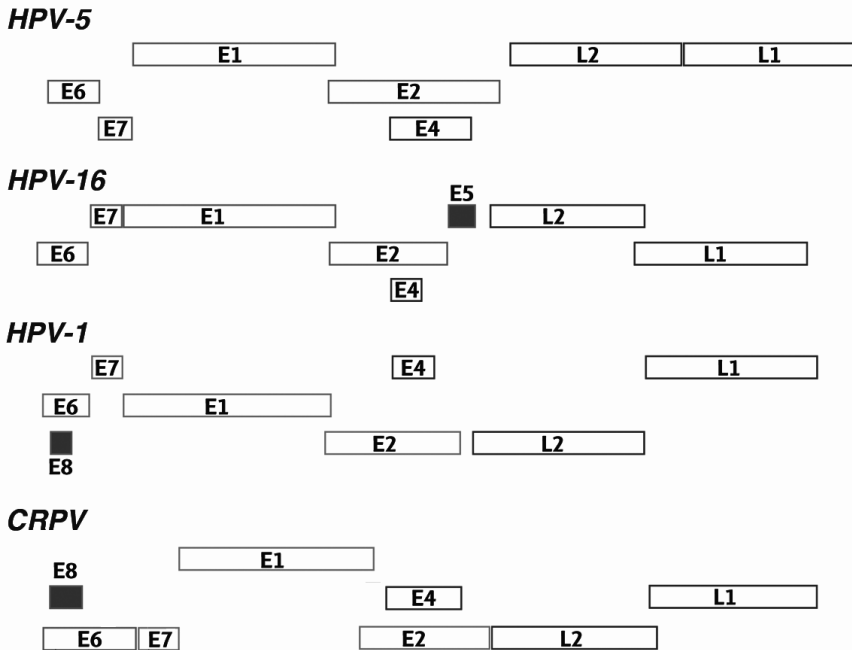


FIG. 1. — Carte linéaire des phases ouvertes de lecture de papillomavirus prototypes

Commentaire : Les phases ouvertes de lecture (POL) sont localisées en aval d'une région de régulation (non représentée) et sont groupées dans les régions précoce (E) et tardive (L). Il faut noter la présence d'une POL E5 dans le génome du HPV-16, celle d'une POL E8 dans les génomes du HPV-1 et du CRPV, un papillomavirus animal modèle, et l'absence de l'une ou l'autre de ces POL dans le génome du HPV-5.

### Les virus de l'EV sont défectifs pour un gène essentiel

Le génome des bêtapapillomavirus ne comporte ni gène E5, ni gène E8, alors que l'un ou l'autre de ces gènes est présent chez les autres papillomavirus humains et les papillomavirus animaux (Figure 1) [6, 7, 58]. Ces gènes codent pour de petites protéines hydrophobes transmembranaires présentant des similitudes structurales et ne manifestant qu'un faible pouvoir transformant *in vitro* [59]. Leur fonction *in vivo* n'a été comprise que récemment, grâce à l'étude d'un modèle animal de la carcinogenèse par les HPV, le papillomavirus du lapin *cottontail* (CRPV) [60]. Le CRPV induit chez le lapin des verrues cutanées qui régressent ou, lorsqu'elles persistent, peuvent se transformer en carcinomes invasifs. La région E6 du génome viral contient un gène E8 (Figure 1). Une mutation empêchant l'expression de la protéine E8 diminue considérablement la capacité du CRPV d'induire des verrues et la croissance des rares verrues induites est lente, en dépit de l'expression normale des oncogènes E6 et E7 [58]. La protéine E8 joue donc un rôle crucial dans le développement des verrues.

### ***Les gènes E5 et E8 et l'homéostasie du zinc***

Des enseignements inattendus sur les mécanismes par lesquels la protéine E8 du CRPV stimule la prolifération des kératinocytes (vraisemblablement des cellules souches de l'épiderme) ont été tirés de l'étude des partenaires cellulaires de cette protéine. Il a été montré que la protéine E8 interagissait avec le transporteur ZnT1 et qu'il en était de même pour la protéine E5 du HPV-16, suggérant des mécanismes pathogéniques similaires [58]. Znt1 n'avait jamais été relié, auparavant, à la pathogenèse virale. Il a été observé que la protéine E8 et la protéine E5 du HPV-16 augmentaient fortement l'activité du facteur de transcription AP-1 par une voie de signalisation dépendant du récepteur de l'EGF (facteur de croissance de l'épiderme) et que l'activation d'AP-1 nécessitait une interaction entre E8 et ZnT1 [58]. AP-1 est un acteur important de la physiologie normale et pathologique de l'épiderme et de la transcription du génome des papillomavirus.

Ainsi, les bêtapapillomavirus seraient incapables d'interagir avec des mécanismes modulant l'homéostasie du zinc et cette inaptitude pourrait être compensée par l'inactivation d'un gène *EVER* [6, 58]. De fait, il a été montré que la protéine E5 du HPV-16 pouvait interagir avec les protéines EVER et lever la régulation négative exercée par le complexe EVER-ZnT-1 sur les facteurs de transcription MTF-1 ou AP-1 [56].

### ***Le zinc, un élément essentiel de la physiologie cellulaire***

Le zinc est un oligoélément essentiel à la structure et à l'activité biologique d'un grand nombre de protéines cellulaires (facteurs de transcription, protéines de signalisation, ...) [57]. Il en est de même pour certaines protéines virales (comme les protéines E6 et E7 des HPV). Les ions Zn<sup>++</sup> peuvent agir comme un second messenger et influencer divers aspects de la signalisation cellulaire [61]. Un excès de zinc est toxique pour la cellule et la concentration cytosolique des ions Zn<sup>++</sup> libres est inférieure à une nanomole. L'homéostasie intracellulaire et la localisation sub-cellulaire du zinc dépendent de l'expression équilibrée de transporteurs qui importent (Zip) ou exportent (ZnT) le zinc et de l'activité des métallothionéines, des protéines riches en cystéine fixant le zinc. Le facteur de transcription MTF-1, inductible par le zinc, régule l'expression de ZnT1 et celle des métallothionéines. Divers signaux (substances microbiennes, cytokines, hormones, antigènes, oxyde nitrique, oxydants, métaux lourds) modulent l'homéostasie du zinc [57, 61].

L'interaction entre ZnT1 et les protéines EVER ou les protéines E5/E8 peut donc affecter diverses fonctions cellulaires contribuant à l'expression des propriétés biologiques des HPV et à leur contrôle [6-8].

## **L'EV, UN DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMAIRE SPÉCIFIQUE**

Deux hypothèses peuvent être proposées pour interpréter le phénotype des patients présentant une inactivation des gènes *EVER*: 1) un déficit de l'immunité intrinsèque

contre les bêtapapillomavirus, 2) un déficit de l'immunité innée et de la mise en place de l'immunité spécifique contre ces virus. Ces hypothèses ne s'excluent pas mutuellement. Les kératinocytes jouent très vraisemblablement un rôle central dans les deux cas [6, 7].

### **Un déficit primaire de l'immunité intrinsèque?**

L'immunité intrinsèque est la première ligne des défenses de l'hôte contre les infections virales [62]. Une hypothèse plausible est que les protéines EVER se comportent comme des facteurs de restriction s'opposant à l'infection des cellules souches épidermiques par les bêtapapillomavirus, dans la population générale. Seuls les gènes viraux requis pour la réplication et la ségrégation du génome viral (E1, E2) s'exprimeraient, conduisant à une infection latente [1, 2]. L'inactivation homozygote (ou une double mutation hétérozygote) d'un gène *EVER* compenserait l'absence d'une modulation de l'homéostasie du zinc par les protéines E5 ou E8 que nécessite l'activation de certaines voies de signalisation et de certains facteurs de transcription (comme AP-1). Ceci permettrait aux bêtapapillomavirus d'éluder un contrôle (impliquant les protéines EVER) exercé sur la division des cellules souches infectées et, ainsi, d'exprimer leur pouvoir pathogène et de se répliquer [6-8]. La levée partielle de la restriction de l'infection par HPV-5 et les autres HPV de l'EV qui accompagne certaines conditions pathologiques (psoriasis, maladies bulleuses, brûlures étendues) serait due à une stimulation continue des cellules souches.

L'EV résulterait ainsi d'un déficit primaire de l'immunité intrinsèque contre les papillomavirus. L'EV ne prédisposant qu'à l'infection par les bêtapapillomavirus (et HPV3), il est vraisemblable que des mécanismes redondants sont mis en jeu dans l'immunité intrinsèque contre les autres HPV, comme HPV-16 [6, 7].

### **Un déficit primaire de l'immunité innée ?**

Il reste à comprendre pourquoi les lésions ne régressent jamais chez les patients atteints d'EV. Les gènes *EVER* sont exprimés dans la peau et dans divers types de cellules immunitaires. Des variations de la concentration ou de la localisation intracellulaire des ions  $Zn^{++}$  libres interviennent lors de la réponse de diverses cellules de l'immunité à des stimulations [61, 63-65]. Une carence en zinc affaiblit les défenses immunitaires et la résistance aux infections [64]. L'inactivation des gènes *EVER* pourrait ainsi affecter différentes étapes de la réponse immunitaire. Les kératinocytes sont des constituants important du système immunitaire de la peau [66, 67] et jouent un rôle important dans les réponses à l'infection par les papillomavirus [13]. Il a été montré que l'expression des protéines EVER et ZnT1 dans des kératinocytes réprimait l'expression de facteurs de transcription (c-Jun, Elk) induits par certaines cytokines et que cette inhibition était levée par la protéine E5 du HPV-16 [56].

Une hypothèse vraisemblable est que l'absence d'expression d'une protéine EVER dans les kératinocytes entraînerait un déficit primaire de la réponse immunitaire

innée et de la mise en place de la réponse spécifique aux bêtapapillomavirus, conduisant à la persistance des lésions d'EV et, éventuellement, à leur transformation maligne [6-9]. Aucune relation claire n'existe entre les troubles de l'immunité cellulaire non spécifique mis en évidence chez certains malades et l'inactivation d'un gène *EVER* car il a été observé que tous les malades porteurs d'une même mutation fondatrice d'*EVER2* ne présentent pas de tels dysfonctionnements (S. Jablonska et G. Orth, résultats non publiés). Il est possible que certaines protéines virales (comme les protéines E6 et E7 du HPV-16) interfèrent avec l'expression des interférons de type I ou celle de cytokines et de chimiokines proinflammatoires, ou avec la réponse à ces facteurs, et contribuent à la suppression des réponses antivirales et à la persistance de la maladie [1, 5-7, 13].

## CONCLUSIONS

L'EV est l'une des maladies mendéliennes qui se manifestent par la prédisposition anormale de certains enfants, par ailleurs bien portants, à l'infection par un agent pathogène spécifique, souvent peu virulent [68]. De telles maladies permettent de disséquer les mécanismes moléculaires de l'immunité aux infections chez l'homme. L'étude de l'EV a révélé des mécanismes inconnus de défense contre les papillomavirus, mettant en jeu une modulation de l'homéostasie du zinc, et a permis d'identifier la stratégie d'échappement à ces défenses qu'utilisent la plupart de ces virus, à l'exception des HPV spécifiquement associés à l'EV. En rapportant le premier cas d'EV [19], Lewandowsky et Lutz ont, selon toute vraisemblance, décrit en 1922 la première maladie due à un déficit immunitaire primaire, 30 ans avant la découverte de l'agammaglobulinémie par Bruton [69]. Les leçons tirées de l'EV ont une portée générale. Des polymorphismes communs de la région *EVER* ont récemment été associés à une séropositivité pour certains bêtapapillomavirus et à un risque accru de cancer spinocellulaire cutané [70] ou à un risque accru de cancer du col de l'utérus [17].

Environ 25 % des cas sporadiques ou familiaux d'EV ne sont pas associés aux gènes *EVER* [7, 71]. L'identification des gènes responsables, et en particulier celle du gène inclus dans le locus *EV2*, devraient fournir d'autres clés pour comprendre les défenses de l'hôte contre les papillomavirus humains. Il reste aussi à identifier les gènes associés à la transmission autosomique récessive de la maladie de Heck (hyperplasie épithéliale focale orale, MIM 229045). Cette maladie bénigne affecte principalement les eskimos et les amérindiens et résulte d'une sensibilité anormale à deux alphapapillomavirus (HPV-13, HPV-32) [15].

Les HPV génitaux potentiellement oncogènes représentent un problème de santé publique important. Le défi est de comprendre les bases génétiques des grandes variations de la réponse de l'hôte à ces virus qui le plus souvent sont à l'origine d'infections asymptomatiques ou de maladies qui guérissent, alors que seule une minorité des femmes infectées développera un carcinome invasif [17].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] HOWLEY P.M., LOWY D.R. — Papillomaviruses. In KNIPE D.M., HOWLEY P.M., GRIFFIN D.E., LAMB R.A., MARTIN M.A., ROIZMAN B. *et al.* (ed.) *Fields Virology*, 2007, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, pp 2229-2354.
- [2] ORTH G. — Papillomaviruses: general features of human viruses. In Mahy B., Van Regelmortel M. (eds) *Encyclopedia of Virology*, 3<sup>rd</sup> edn., vol. 4, Oxford, Elsevier, 2008, pp. 8-18.
- [3] BOSCH F.X., LORINCZ A., MUNOZ N., MEIJER C.J., SHAH K.V. — The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.*, 2002, 55, 244-265.
- [4] SCHIFFMAN M., KJAER S.K. — Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003, 31, 14-19.
- [5] STANLEY M. — Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*, 2006, 24, S16-S22.
- [6] ORTH G. — Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin. Immunol.*, 2006, 18, 362-374.
- [7] ORTH G. — Host defenses against human papillomaviruses : lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2008, 321, 59-83.
- [8] LAZARCZYK M., CASSONNET P., PONS C., JACOB Y., FAVRE M. — The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2009, 73, 348-370.
- [9] BERNARD H.U., BURK R.D., CHEN Z., VAN DOORSLAER K., ZUR HAUSEN H., DE VILLIERS E.M. — Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 2010, 401, 70-79.
- [10] BLANPAIN C., FUCHS E. — Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2009, 10, 207-217.
- [11] MÜNGER K., BALDWIN A., EDWARDS K.M., HAYAKAWA H., NGUYEN C.L., OWENS M. *et al.* — Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J. Virol.* 2004, 78, 11451-11460.
- [12] WOODWORTH C.D. — HPV innate immunity. *Front. Biosci.*, 2002, 7, 2058-2071.
- [13] FRAZER I.H., THOMAS R., ZHOU J., LEGGATT G.R., DUNN L., McMILLAN N. *et al.* — (1999) Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity. *Immunol. Rev.*, 1999, 168, 131-142.
- [14] HERNANDEZ P.A., GORLIN R.J., LUKENS J.N., TANIUCHI S., BOHINJEC J., FRANÇOIS F. *et al.* — Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat. Genet.*, 2003, 34, 70-74.
- [15] BEAUDENON S., PRAETORIUS F., KREMSDORF D., LUTZNER M., WORSAAE N., PEHAU-ARNAUDET G. *et al.* — A new type of human papillomavirus associated with oral focal epithelial hyperplasia. *J. Invest. Dermatol.*, 1987, 88, 130-135.
- [16] HILDESHEIM A., WANG S.S. — Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res.*, 2002, 89, 229-240.
- [17] WANG S.S., GONZALES P., YU K., PORRAS C., LI Q., SAFAEIAN M. *et al.* — Common genetic variants and risk for persistence and progression to cervical cancer. *PLoS One*, 2010, 5, e8667.
- [18] SOUSA H., SANTOS A.M., PINTO D., MEDEIROS R. — Is the p53 codon 72 polymorphism a key biomarker for cervical cancer development? A meta-analysis review within European populations. *Int. J. Mol. Med.*, 2007, 20, 731-741.
- [19] LEWANDOWSKY F., LUTZ W. — Ein Fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (Epidermodysplasia verruciformis). *Arch. Dermatol. Syphilol.*, 1922, 141, 193-203.

- [20] COCKAYNE E.A. — Inherited abnormalities of the skin and its appendages. Oxford University London, 1933, p. 156.
- [21] ORTH, G. — Epidermodysplasia verruciformis. In: Howley PM, Salzman NP (eds) The papovaviridae. Plenum publishing Corporation, 1987, pp 199-243.
- [22] LUTZ W.A. — A propos de l'épidermodysplasie verruciforme. *Dermatologica*, 1946, 92, 30-43.
- [23] JABLONSKA S., DABROWSKI J., JAKUBOWICZ K. — Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res.*, 1972, 32, 583-589.
- [24] PASS F., REISSIG M., SHAH K.V., EISINGER M., ORTH G. — Identification of an immunologically distinct papillomavirus from lesions of epidermodysplasia verruciformis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1977, 59, 1107-1112.
- [25] ORTH G., JABLONSKA S., FAVRE M., CROISSANT O., JARZABEK-CHORZELSKA M., RZESA G. — Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1978, 75, 1537-1541.
- [26] ORTH G., JABLONSKA S., JARZABEK-CHORZELSKA M., RZESA G., OBALEK S., FAVRE M. *et al.* — Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion as related to the type of the human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res.*, 1979, 39, 1074-1082.
- [27] ORTH G., FAVRE M., BREITBURD F., CROISSANT O., JABLONSKA S., OBALEK S. *et al.* — Epidermodysplasia verruciformis : a model for the role of papillomaviruses in human cancer. *Cold Spring Harbor Conf. Cell Prolif.*, 1980, 7, 259-282.
- [28] BOXMAN I.L.A., BERKHOUT R.J.M., MULDER L.H.C., WOLKERS M.C., BOUWES BAVINCK J.N., VERMEER B.J. *et al.* — Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 108, 712-715.
- [29] ASTORI G., LAVERGNE D., BENTON C., HOCKMAYR B., EGAWA K., GARBE C. *et al.* — Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 110, 752-755.
- [30] ANTONSSON A., FORSLUND O., EKBERG H., STERNER G., HANSSON B.G. — The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J. Virol.*, 2000, 74, 11636-11641.
- [31] RAMOZ N., TAIEB A., RUEDA L.A., MONTOYA L.S., BOUADJAR B., FAVRE M. *et al.* — Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q 25. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 114, 1148-1153.
- [32] RAMOZ N., RUEDA L.A., BOUADJAR B., MONTOYA L.S., ORTH G., FAVRE M. — Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat. Genet.*, 2002, 32, 579-581.
- [33] JABLONSKA S., ORTH G. — Epidermodysplasia verruciformis. *Clin. Dermatol.*, 1985, 3(4), 83-96.
- [34] LUTZNER M.A. — Epidermodysplasia verruciformis: an autosomal recessive disease characterized by viral warts and skin cancer. A model for viral oncogenesis. *Bull. Cancer*, 1978, 65, 169-182.
- [35] PADLEWSKA, K., RAMOZ, N., RIOU, G., BARROIS, M., MAJEWSKI, S., CROISSANT O. *et al.* — Mutation and abnormal expression of the p53 gene in the viral skin carcinogenesis of epidermodysplasia verruciformis. *J. Invest. Dermatol.*, 20001, 117, 935-942.
- [36] FAVRE M., ORTH G., MAJEWSKI S., BALOUL S., PURA A., JABLONSKA S. — Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 110, 311-317.



- [37] MICHAEL K.M., WATERBOER T., PFISTER H., GARIGLIO M., MAJEWSKI S., FAVRE M. *et al.* — Seroreactivity of 38 Human papillomavirus types in epidermodysplasia verruciformis patients, relatives, and controls. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, 130, 841-848.
- [38] TAGAMI H., AIBA S., ROKUGO M. — Regression of flat warts and common warts. *Clin. Dermatol.*, 1985, 3(4), 170-178.
- [39] MAJEWSKI S., JABLONSKA S., ORTH G. — Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor progression. *Clin. Dermatol.*, 1997, 15, 321-334
- [40] GLINSKI W., JABLONSKA S., LANGNER A., OBALEK S., HAFTEK M., PRONIEWSKA M. — Cell-mediated immunity in epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologica*, 1976, 153, 218-227.
- [41] OLIVEIRA W.R.P., CARRASCO S., NETO C.F., RADY P., TYRING S.K. — Nonspecific cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J. Dermatol.*, 2003, 30, 203-209.
- [42] LUTZNER M.A., ORTH G., DUTRONQUAY V., DUCASSE M-F., KREIS H., CROSNIER J. — Detection of human papillomavirus type 5 DNA in skin cancers of an immunosuppressed renal allograft recipient. *Lancet*, 1983, 2, 422-424.
- [43] ROGERS H.D., MACGREGOR J.L., NORD K.M., TYRING S., RADY, P., ENGLER, D.E. *et al.* — Acquired epidermodysplasia verruciformis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009, 60, 315-320.
- [44] OBALEK S., FAVRE M., SZYMANCZYK J., MISIEWICZ J., JABLONSKA S., ORTH G. — Human papillomavirus (HPV) types specific of epidermodysplasia verruciformis detected in warts induced by HPV3 or HPV3-related types in immunosuppressed patients. *J. Invest. Dermatol.*, 1992, 98, 936-941.
- [45] LAFFORT C., LE DEIST F., FAVRE M., CAILLAT-ZUCMAN S., RADFORD-WEISS I., DEBRÉ M. *et al.* — Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoietic stem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common gamma cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency. *Lancet*, 2004, 363, 2051-2054.
- [46] FAVRE M., MAJEWSKI S., NOSZCZYK B., MAIENFISCH F., PURA A., ORTH G. *et al.* — Antibodies to human papillomavirus type 5 are generated in epidermal repair processes. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 114, 403-407.
- [47] ORTH G. — Human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in non-melanoma skin cancers: guilty or innocent? *J. Invest. Dermatol.*, 2005, 125, xii-xiii.
- [48] PFISTER H. — Human papillomavirus and skin cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2003, 31, 52-56.
- [49] KAWASHIMA M., FAVRE M., OBALEK S., JABLONSKA S., ORTH G. — Premalignant lesions and cancers of the skin in the general population: evaluation of the role of human papillomaviruses. *J Invest Dermatol.*, 1990, 95, 537-542.
- [50] KARAGAS M.R., NELSON H.H., SEHR P., WATERBOER T., STUKEL T.A., ANDREW A. *et al.* . — Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, 389-395.
- [51] STOREY A. — Papillomaviruses: death-defying acts in skin cancer. *Mol. Med.*, 2002, 8, 417-421.
- [52] MAJEWSKI S., JABLONSKA S., FAVRE M., RAMOZ N., ORTH G. — Papillomavirus and autoimmunity in psoriasis. *Immunol. Today*, 1999, 20, 475-476.
- [53] ANDROPHY E.J., DVORETZKY I., LOWY D.R. — X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis: genetic and virologic studies of a kindred. *Arch. Dermatol.*, 1985, 121, 864-868.
- [54] RAMOZ N., RUEDA L.A., BOUADJAR B., FAVRE M., ORTH G. — A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J Invest Dermatol.*, 1999, 112, 259-263.

- [55] KURIMA K., YANG Y., SORBER K., GRIFFITH A.J. — Characterization of the transmembrane channel-like (TMC) gene family: functional clues from hearing loss and epidermodysplasia verruciformis. *Genomics*, 2003, 82, 300-308.
- [56] LAZARCZYK M., PONS C., MENDOZA J.A., CASSONNET P., JACOB Y., FAVRE M. — Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J. Exp. Med.*, 2008, 205, 35-42.
- [57] COUSINS R.J., LIUZZI J.P., LICHTEN L.A. — Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 24085-24089.
- [58] NONNENMACHER M., SALMON J., JACOB Y., ORTH G., BREITBURD F. — Cottontail rabbit papillomavirus E8 protein is essential for wart formation and provides new insights into viral pathogenesis. *J. Virol.*, 2006, 80, 4890-4900.
- [59] DIMAIO D., MATTOON D. — Mechanisms of cell transformation by papillomavirus E5 proteins. *Oncogene*, 2001, 20, 7866-7873.
- [60] BREITBURD F., NONNENMACHER N., SALMON J., ORTH G. — Rabbit viral papillomas and carcinomas: model diseases for human papillomavirus infections and associated carcinogenesis, pp.399—420. In Campo S. (ed.), *Papillomavirus research: from natural history to vaccines and beyond*. Caister Academic Press, Norwich, United Kingdom, 2006.
- [61] HIRANO T., MURAKAMI M., FUKADA T., NISHIDA K., YAMASAKI S., SUSUKI T. — Roles of zinc and zinc signaling in immunity: zinc as an intracellular signaling molecule. *Adv. Immunol.*, 2008, 97, 149-176.
- [62] BIENIASZ P.D. — Intrinsic immunity: a front-line defense against viral attack. *Nat. Immunol.*, 2004, 5, 1109-1115.
- [63] KITAMURA H., MORIKAWA H., KAMON H., IGUCHI M., HOJYO S., FUKADA T. *et al.* — Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat. Immunol.*, 2006, 7, 971-977.
- [64] RINK L., HAASE H. — Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol.*, 2006, 28, 1-4.
- [65] YAMASAKI S., SAKATA-SOGAWA K., HASEGAWA A., SUZUKI T., KABU K., SATO E. *et al.* — Zinc is a novel intracellular second messenger. *J. Cell Biol.*, 2007, 177, 637-645.
- [66] BOS J.D. (Ed) — Skin immune system. Cutaneous immunology and clinical Immunodermatology. 2005, 3<sup>rd</sup> edition, Boca Raton, CRC Press.
- [67] KUPPER T.S., FUHLBRIGGE R.C. — Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, 4, 211-212.
- [68] ALCAÏS A., ABEL L., CASANOVA J.L. — Human genetics and infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J. Clin. Invest.*, 2009, 119, 2506-2514.
- [69] BRUTON O.C. — Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952, 9, 722-728.
- [70] PATEL A.S., KARAGAS M.R., PAWLITA M., WATERBOER T., NELSON H.H. — Cutaneous human papillomavirus infection, the *EVER2* gene and incidence of squamous cell carcinoma: a case-control study. *Int. J. Cancer*, 2008, 122, 2377-2379.
- [71] AKGÜL B., KÖSE O., SAFALI M., PURDIE K., CERIO R., PROBY C. — A distinct variant of Epidermodysplasia verruciformis in a Turkish family lacking *EVER1* and *EVER2* mutations. *Dermatol. Sci.*, 2007, 46, 214-216.

## DISCUSSION

### M. Jean-Jacques HAUW

*Existe-t-il des rapports entre le mécanisme de l'infection par les papillomavirus d'épidermodysplasie verruciforme et des polyomavirus ? Nous avons, en effet, décrit une observation d'épidermodysplasie verruciforme et de leucoencéphalopathie multifocale progressive associée à des gliomes multiples.*

À l'origine regroupés au sein des *Papovaviridae*, les polyomavirus et les papillomavirus constituent, depuis une dizaine d'année, deux familles distinctes (*Polyomaviridae* et *Papillomaviridae*). Ces virus diffèrent par l'organisation de leur génome, leurs propriétés biologiques et leur pouvoir pathogène pour l'homme ou l'animal. Le patient auquel vous vous référez n'a pas d'équivalent dans la littérature. Une immunodéficience sévère étant généralement associée la leucoencéphalopathie multifocale progressive due au polyomavirus humain JC, il est possible que ce patient représente l'un des rares exemples de phénotypes d'épidermodysplasie verruciforme associées à l'immunosuppression.

### Charles-Joël MENKÈS

*Ayant observé quelques cas d'extension cutanée impressionnante de verrues dans la maladie lupique ainsi que des cas de cancers du col chez des personnes jeunes, quel est le rôle de cette pathologie auto-immune sur cette prolifération virale ? Faut-il la traiter par le zinc ?*

Les patients atteints de lupus érythémateux sont à risque plus élevé d'être infecté par un papillomavirus, en raison d'un dysfonctionnement immunitaire propre à la maladie et à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs. Cela se traduit par une prévalence élevée des verrues cutanées et des lésions intraépithéliales malpighiennes du col utérin, en particulier, des néoplasies intraépithéliales de haut grade, précurseurs des cancers invasifs cervicaux. Trois cas d'association d'un syndrome évoquant l'épidermodysplasie verruciforme au lupus érythémateux systémique ont été rapportés dans la littérature. Quelques publications relativement récentes ont montré l'efficacité d'un traitement des verrues récalcitrantes par le zinc administré par voie orale (sulfate de zinc) ou locale (oxyde de zinc). Ces faits sont en faveur d'un rôle du zinc dans les réponses immunitaires dirigées contre les infections par les papillomavirus cutanés.



## COMMUNICATION

### Génétique humaine de la tuberculose

MOTS-CLÉS : TUBERCULOSE. POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE. LIAISON GÉNÉTIQUE. PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE A UNE MALADIE. ÉTUDES D'ASSOCIATIONS GÉNÉTIQUES

#### *Human genetics of tuberculosis*

KEY-WORDS (Index medicus) : TUBERCULOSIS. POLYMORPHISM. GENETIC. LINKAGE (GENETICS). GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE. GENETIC ASSOCIATION STUDIES

Laurent ABEL \* et Jean-Laurent CASANOVA \*\*

#### RÉSUMÉ

*La tuberculose, causée par Mycobacterium tuberculosis, est l'infection mycobactérienne la plus commune dans le monde et demeure un problème majeur de santé publique avec plus de huit millions de cas et deux millions de décès par an. Parmi l'ensemble des sujets infectés par M. tuberculosis, seule une minorité (environ 10 %) va développer une maladie clinique. Des interactions complexes entre des facteurs environnementaux (microbiens et non microbiens) et des facteurs liés à l'hôte (génétiques et non génétiques) influencent la réponse à l'infection par M. tuberculosis et rendent compte de l'absence de symptômes chez la majorité des individus infectés et du développement d'une tuberculose disséminée souvent chez l'enfant ou d'une tuberculose pulmonaire en général chez l'adulte pour une minorité des individus infectés. Il existe maintenant de très nombreux arguments montrant que cette variabilité dépend pour une large part de la susceptibilité/résistance génétiquement déterminée de l'hôte infecté. De très nombreuses études d'association avec de multiples gènes candidats ont été réalisées mais très peu ont été clairement reproduites ou confirmées, et les résultats les plus convaincants ont été obtenus avec certains allèles HLA de classe II et certains variants du gène NRAMP1 (Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1). Plus récemment, un premier gène majeur de prédisposition à la tuberculose a été identifié dans la région du chromosome 8q12-q13 par analyse de liaison génétique sur l'ensemble du génome. Alors que l'identification précise de ce gène est en cours, l'autre observation fascinante de ces dernières années a été la découverte que la tuberculose pouvait également relever d'une prédisposition mendélienne. Plusieurs enfants porteurs de déficits génétiques dans la voie de l'IL-12/23-IFN $\gamma$ , en particulier ceux avec un défaut complet d'un des récepteurs de l'IL-12, IL12R $\beta$ 1, ont présenté comme seul phénotype clinique une tuberculose. Au total, l'ensemble de ces études fournissent la preuve du concept d'un spectre continu*

\* Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Branche Necker, Université Paris Descartes, Inserm U980, 156, rue de Vaugirard — 75015 Paris, email : laurent.abel@inserm.fr

\*\* Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, Rockefeller University, New York, NY, USA.

Tirés à part : Professeur Laurent ABEL, même adresse

Article reçu le 21 mai 2010, accepté le 7 juin 2010

*de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur. L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale pour comprendre la physiopathologie de cette maladie et permettre ainsi le développement de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.*

## SUMMARY

*Only about 10 % of individuals infected with *Mycobacterium tuberculosis* develop tuberculosis, yet there are over eight million new cases and two million deaths each year. Complex interactions between environmental factors (microbial and non microbial) and human factors (genetic and non genetic) determine the clinical outcome of *M. tuberculosis* infection, accounting for the lack of symptoms in most individuals and the development of disseminated disease in childhood or pulmonary disease in adulthood in a minority of cases. Epidemiological evidence points to a major role of human genetic factors in the development of tuberculosis. Numerous association studies of various candidate genes have been conducted, with variable results. The most consistent findings concern certain HLA class II alleles and variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 (NRAMP1) gene. The first major locus identified by genome-wide linkage screening was recently mapped to chromosome region 8q12-q13 in a Moroccan population, and precise identification of this major gene is ongoing. One fascinating finding in recent years is a Mendelian predisposition to tuberculosis. Tuberculosis was found to be the only phenotypic manifestation in several children with genetic defects of the IL-12/23-IFN $\gamma$  circuit, and particularly those with complete IL-12R $\beta$ 1 deficiency. The human genetics of tuberculosis shows a continuum from Mendelian to complex predisposition with intermediate effects of major genes. A more thorough understanding of the molecular genetic basis of tuberculosis will have fundamental immunological and medical implications, particularly for the development of new vaccines and treatments.*

## INTRODUCTION

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis*, connaît actuellement une résurgence inquiétante. Environ un tiers de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis*, et un rapport de l'OMS estimait à huit à neuf millions le nombre de nouveaux cas cliniques en 2000 avec deux millions de décès dûs à la maladie [1]. L'expression de la maladie résulte d'interactions complexes entre le bacille, des facteurs de milieu, et des facteurs propres à l'hôte [2]. Il est assez remarquable de noter que la grande majorité (~90 %) des individus infectés ne présentera jamais de symptomatologie clinique [3]. Parmi les 10 % qui développent la maladie, environ la moitié le fera dans les deux années suivant l'infection, ce qui est en général considéré comme une forme primaire de tuberculose ; il s'agit typiquement des formes pédiatriques qui sont souvent extra-pulmonaires [4]. Les autres patients présenteront leur maladie à distance de l'infection primaire (parfois plusieurs dizaines d'années), et sont souvent définis comme des formes de réactivation ; il s'agit classiquement des formes pulmonaires de l'adulte [4]. La distinction entre ces deux formes est parfois difficile, mais il est clair que cette grande variabilité de réponse à l'infection par

*M. tuberculosis*, et en particulier le fait que la majorité des individus peut être considérée comme résistant au développement de la tuberculose maladie, est un argument très fort en faveur du rôle de facteurs génétiques de l'hôte dans cette maladie infectieuse [2, 4].

Le rôle de facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques comme la mise en évidence de fortes différences interethniques montrant en particulier une prévalence de la maladie plus forte dans les populations d'origine africaine que dans celles d'origine caucasienne [5]. De même, une incidence particulièrement élevée de la tuberculose a été observée lors d'épidémies dans des populations n'ayant pas une longue histoire d'exposition au bacille, comme les populations amérindiennes [6]. Une autre illustration dramatique de l'importance des facteurs d'hôte dans la variabilité de réponse à l'infection a été fournie par l'injection accidentelle d'une souche virulente de *M. tuberculosis* en 1926 à Lübeck [7]. Sur les 251 enfants qui reçurent la même dose de mycobactérie, 77 décédèrent, 127 eurent des signes radiologiques de la maladie, tandis que 47 restèrent asymptomatiques. Les études de jumeaux ont souligné l'importance des facteurs génétiques en montrant un taux de concordance pour la maladie plus grand chez les jumeaux monozygotes (~60 %) que chez les dizygotes (~35 %) [8]. Les études dans les modèles animaux ont également montré le rôle majeur des facteurs génétiques de l'hôte dans la réponse aux infections mycobactériennes [9], avec en particulier l'identification du gène *nramp1* (natural resistance associated macrophage protein 1) contrôlant la résistance naturelle de la souris à différents agents infectieux intracellulaires dont le bacille de Calmette et Guérin (BCG) et *M. lepraemurium* [9, 10].

### *Les études d'association*

Chez l'homme, la grande majorité des recherches génétiques réalisées jusqu'à présent dans la tuberculose sont donc des études d'association avec certains gènes candidats 'par hypothèse'. Le gène *NRAMP1* est un excellent gène candidat 'par hypothèse', car il est l'orthologue humain du gène murin *Nramp1* déjà mentionné [10]. L'influence de certains variants du gène *NRAMP1* sur la tuberculose pulmonaire a été mise en évidence dans plusieurs études après une première association rapportée dans une population gambienne [11]. Une méta-analyse de ces études a montré que plusieurs polymorphismes de *NRAMP1* étaient associés à la tuberculose pulmonaire dans des populations africaines et asiatiques mais pas dans des populations européennes [12]. Deux études ont également montré le rôle de *NRAMP1* dans la tuberculose primaire. La première montrait une forte liaison génétique dans la région du gène *NRAMP1* dans une grande généalogie amérindienne du Canada après une épidémie de tuberculose [13], et la seconde a mis en évidence une association de certains variants de *NRAMP1* et des formes pédiatriques de tuberculose chez des enfants d'origine africaine et hispanique vivant au Texas [14]. De façon intéressante *NRAMP1* a aussi été trouvé impliqué dans les deux autres maladies mycobactériennes communes, la lèpre [15, 16] et l'ulcère de

Buruli [17]. L'ensemble de ces études sont donc en faveur du rôle de *NRAMP1* dans les infections mycobactériennes mais avec une certaine hétérogénéité suivant les populations et les phénotypes cliniques.

Cependant, la plupart des gènes candidats testés jusqu'à présent dans la tuberculose n'ont pas été sélectionnés sur la base de leur effet dans les modèles expérimentaux mais du fait de leur rôle présumé dans la réponse aux mycobactéries. Parmi ceux-ci, les polymorphismes du système HLA ont fait l'objet de très nombreuses études, et les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec certains antigènes de classe II comme HLA-DR2 en typage sérologique, et certains variants de HLA-DQB1 en typage moléculaire [2, 18]. De très nombreux autres gènes candidats potentiels ont été testés par des études d'association [19] comme ceux du récepteur de la vitamine D (*VDR*), de l'IFN $\gamma$  (*IFNG*), de DC-SIGN (*CD209*), de la protéine MCP-1 (*MCP1*), des récepteurs Toll-like 1 (*TLR1*) et 2 (*TLR2*), ou encore celui codant pour la protéine mannose-binding lectin (*MBL*), mais l'interprétation globale en reste difficile car les résultats sont parfois contradictoires. Concernant *MBL*, il est à noter qu'une large étude de génétique de population a montré que ce gène ne présentait pas de signature de sélection naturelle suggérant que son rôle est largement redondant dans l'immunité anti-infectieuse et allant à l'encontre de son influence notable sur la tuberculose [20]. Deux études récentes ont également montré que le niveau d'association entre un polymorphisme humain et la tuberculose pouvait varier en fonction de la souche de *M. tuberculosis*. Une première étude au Vietnam a mis en évidence que l'association entre un variant du gène *TLR2* et la méningite tuberculeuse était plus nette chez les patients infectés par la souche Beijing de *M. tuberculosis* [21]. Une seconde étude au Ghana a retrouvé que l'effet protecteur sur la tuberculose pulmonaire d'un variant situé dans le gène d'autophagie *IRGM* n'était retrouvé que chez les patients infectés par *M. tuberculosis* et pas chez ceux infectés par *M. africanum* ou *M. bovis* [22]. Le rôle potentiel d'une interaction entre certains variants génétiques humains et certaines souches de *M. tuberculosis* pour expliquer l'hétérogénéité de certains résultats d'associations restent à confirmer dans d'autres études.

En faisant la revue de ces études d'association, qui sont de plus en plus nombreuses, il est important de rappeler les limites de ces approches. Un premier point méthodologique essentiel, est la multiplication des tests statistiques générés par ces études qui nécessite d'effectuer des corrections pour tests multiples. Un autre problème à considérer est le déséquilibre de liaison. En effet, en présence d'une association entre un polymorphisme et une maladie, il est possible que le polymorphisme associé ne soit pas le variant fonctionnel mais qu'il soit en déséquilibre de liaison avec celui-ci. Réciproquement, si l'on ne trouve pas d'association, une explication peut être que le polymorphisme étudié n'est pas en déséquilibre de liaison avec le variant fonctionnel et donc l'absence d'association n'exclut pas le rôle du gène candidat considéré. Une autre complication est le choix des témoins dans les études d'associations de type cas-témoin, en particulier lorsqu'il existe un mélange de populations. Pour contourner cette difficulté de sélection des témoins appropriés, il est possible d'utiliser des



témoins familiaux, et les études de ce type sont de plus en plus nombreuses [2, 23]. Dans tous les cas, il est nécessaire de reproduire les résultats et, idéalement, de les valider par des études fonctionnelles. Il est clair que cette validation fonctionnelle est loin d'être simple car l'effet de ces polymorphismes au niveau biologique est probablement modéré et donc difficile à mettre en évidence de façon concluante. Néanmoins, même si leur influence au niveau individuel est modeste (risque relatif ~ 2-3), leur impact au niveau de la population (par exemple en terme de risque attribuable) peut être tout à fait appréciable du fait de leur fréquence importante. Jusqu'à présent, les polymorphismes de certains antigènes HLA de classe II et du gène *NRAMP1* sont ceux pour lesquels les résultats les plus convaincants ont été observés, même si aucune base moléculaire de leur effet n'a été établie. Ceci contraste avec l'identification récente de mutations causales de certaines infections mycobactériennes incluant la tuberculose qu'il est particulièrement intéressant de décrire dans ce contexte.

#### *Prédisposition mendélienne à la tuberculose*

Des polymorphismes communs entraînant une augmentation de risque de maladie modérée tels que ceux détectés jusqu'à présent pour la tuberculose sont classiquement considérés comme représentant une prédisposition génétique de type complexe. L'observation fascinante de ces dernières années a été la démonstration que la tuberculose peut également relever d'une prédisposition de type mendélienne [4]. Ces observations ont été faites dans la suite des découvertes des bases génétiques du syndrome de prédisposition sélective à des infections par des mycobactéries peu virulentes comme le BCG et les mycobactéries environnementales dites non tuberculeuses (MNT) [2]. Une relation causale a été démontrée entre certaines mutations rares de six gènes situés dans le circuit de l'IL-12/23-IFN $\gamma$  (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IL12RB1*, *IL12B*, *NEMO*) et la survenue d'infections disséminées par ces mycobactéries peu virulentes [24]. Plusieurs sujets porteurs de ces déficits génétiques dans cette voie de réponse immunitaire médiée par l'IFN $\gamma$ , en particulier ceux avec un défaut complet du récepteur de l'IL-12, *IL12R $\beta$ 1*, ont présenté comme seul phénotype clinique une tuberculose. Un enfant avec un défaut complet d'IFN $\gamma$ R1 [25], et un autre avec un défaut d'IL12p40 [26] ont développé une tuberculose clinique, après avoir été atteints d'infections par BCG/MNT. De plus, plusieurs patients ont présenté une tuberculose clinique comme seul phénotype. Deux de ces patients présentant respectivement un défaut partiel d'IFN $\gamma$ R1 [27] et un défaut complet d'IL12R $\beta$ 1 [28, 29], étaient des germains (frères/sœurs) d'enfants ayant des infections par BCG/MTN. Cependant, trois patients (deux germains espagnols et un enfant turc) avec un défaut d'IL12R $\beta$ 1 [29, 30] ont développé une tuberculose sans aucune histoire personnelle ni familiale d'infections par BCG/MTN. La proportion d'enfants avec tuberculose disséminée due à une prédisposition mendélienne reste à déterminer mais peut être raisonnablement estimée entre 3 et 30 % par des prédictions statistiques [4]. Cette estimation est maintenant expérimentalement testable, en particulier avec l'avènement des techniques de séquençage à haut débit.

*Un spectre continu de prédisposition à la tuberculose*

Alors que l'ensemble de ces résultats démontrent que la tuberculose présente une prédisposition génétique à la fois de type mendélienne et complexe, il y a également des observations indiquant l'existence de gènes majeurs, qui peuvent être définis comme des loci identifiés par les méthodes d'analyse de liaison génétique. Un premier argument était apporté par l'analyse mentionnée précédemment qui montrait une forte liaison génétique dans la région du gène *NRAMP1* dans une grande généalogie amérindienne du Canada [13] et établissait ainsi un premier lien entre prédisposition mendélienne et complexe [31]. Cependant cette étude était limitée à la région du gène *NRAMP1* et, jusqu'en 2006, aucune analyse de liaison génétique réalisée à l'échelle du génome entier n'avait montré clairement le rôle d'un gène majeur dans la tuberculose. Dans une étude de ce type réalisée au Maroc, nous avons pu identifier au niveau dans la région du chromosome 8q12-q13 le premier locus majeur prédisposant à la tuberculose pulmonaire avec un effet de type dominant [32]. L'identification précise des variants génétiques en cause à l'intérieur de cette région du chromosome 8 est en cours en suivant une stratégie de cartographie fine par déséquilibre de liaison similaire à celle qui nous avait permis d'identifier par clonage positionnel les variants correspondant aux premiers gènes majeurs de la lèpre. Au total, l'ensemble de ces études fournissent la preuve du concept d'un spectre continu de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur.

## CONCLUSION

Compte tenu des progrès considérables et incessants des techniques de la génomique, il est clair que la génétique humaine apparaît comme la stratégie la plus efficace pour identifier les molécules et les circuits qui sont réellement importants dans la réponse à l'infection par *M. tuberculosis* en conditions naturelles d'infection. Ces avancées viendront en particulier de différents types d'études permettant d'explorer le génome entier comme : — les études d'association génome-entier (plusieurs sont en cours dans la tuberculose mais aucune n'est publiée jusqu'à présent), — des études d'expression différentielle (entre patients et sujets sains) de différents types cellulaires dans différentes conditions de stimulation, — d'études de séquençage à très haut débit qu'il est maintenant possible de réaliser en particulier au niveau de l'exome (ensemble des régions codantes du génome) et qui se révèlent extrêmement puissantes pour identifier des mutations mendéliennes dans un petit nombre de patients [33]. La recherche des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale sur le plan immunologique et médical. Elle permettra une meilleure compréhension des mécanismes biologiques intervenant dans la réponse immunitaire aux mycobactéries et dans l'expression clinique de la maladie en conditions naturelles d'infection. Sur le plan médical, la possibilité de distinguer des sujets

susceptibles et résistants à la tuberculose est particulièrement importante pour une évaluation optimale des essais de nouveau vaccin ou de nouveau traitement contre la tuberculose. L'identification des principales molécules et circuits impliqués dans la réponse à *M. tuberculosis* ouvrira également de nouvelles perspectives de traitement visant à restaurer une réponse immunitaire partiellement déficiente. Par exemple, les enfants avec tuberculose disséminée liée à un défaut de production d'IFN $\gamma$  (comme ceux qui présentent un défaut complet d'IL12R $\beta$ 1) doivent être traités par de l'IFN $\gamma$  recombinant.

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] MAARTENS G., WILKINSON R.J. — Tuberculosis. *Lancet*, 2007, 370, 2030-2043.
- [2] CASANOVA J.L., ABEL L. — Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, 20, 581-620.
- [3] BLOOM B.R., SMALL P.M. — The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 677-678.
- [4] ALCAIS A., FIESCHI C., ABEL L. AND CASANOVA J.L. — Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J. Exp. Med.*, 2005, 202, 1617-1621.
- [5] STEAD W.W., SENNER J.W., REDDICK W.T. and LOFGREN J.P. — Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 422-427.
- [6] STEAD W.W. — The origin and erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future. *Clin. Chest Med.*, 1997, 18, 65-77.
- [7] DUBOS R.J., DUBOS J. — *The white plague ; tuberculosis, man and society*. 1st ed. Boston,; Little Brown, 1952.
- [8] COMSTOCK G.W. — Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 117, 621-624.
- [9] FORTIN A., ABEL L., CASANOVA J.L., GROS P. — Host genetics of mycobacterial diseases in mice and men: forward genetic studies of BCG-osis and tuberculosis. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2007, 8, 163-192.
- [10] VIDAL S.M., MALO D., VOGAN K., SKAMENE E. and GROS P. — Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. *Cell*, 1993, 73, 469-485.
- [11] BELLAMY R., RUWENDE C., CORRAH T., MCADAM K.P., WHITTLE H. C., HILL A.V. — Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 640-644.
- [12] LI H.T., ZHANG T.T., ZHOU Y.Q., HUANG Q.H., HUANG J. — SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, 10, 3-12.
- [13] GREENWOOD C.M., FUJIWARA T.M., BOOTHROYD L.J. *et al.* — Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, 405-416.
- [14] MALIK S., ABEL L., TOOKER H. *et al.* — Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2005, 102, 12183-12188.

- [15] ABEL L., SANCHEZ F.O., OBERTI J. *et al.* — Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 133-145.
- [16] ALCAIS A., SANCHEZ F.O., THUC N. V. *et al.* — Granulomatous Reaction to Intradermal Injection of Lepromin (Mitsuda Reaction) Is Linked to the Human NRAMP1 Gene in Vietnamese Leprosy Sibships. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 302-308.
- [17] STIENSTRA Y., VAN DER WERF T.S., OOSTEROM E. *et al.* Susceptibility to Buruli ulcer is associated with the SLC11A1 (NRAMP1) D543N polymorphism. *Genes Immun.*, 2006, 7, 185-189.
- [18] MEYER C.G., MAY J., STARK K. — Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol.*, 1998, 6, 148-154.
- [19] MOLLER M., DE WIT E., HOAL E.G. — Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2010, 58, 3-26.
- [20] VERDU P., BARREIRO L.B., PATIN E. *et al.* — Evolutionary insights into the high worldwide prevalence of MBL2 deficiency alleles. *Hum. Mol. Genet.*, 2006, 15, 2650-2658.
- [21] CAWS M., THWAITES G., DUNSTAN S. *et al.* — The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2008, 4, e1000034.
- [22] INTEMANN C.D., THYE T., NIEMANN S. *et al.* — Autophagy gene variant IRGM –261T contributes to protection from tuberculosis caused by Mycobacterium tuberculosis but not by M. africanum strains. *PLoS Pathog.* 2009, 5, e1000577.
- [23] CASANOVA J.L., ABEL L. — The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, 4, 55-66.
- [24] FILIPE-SANTOS O., BUSTAMANTE J., CHAPGIER A. *et al.* — Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin. Immunol.*, 2006, 18, 347-361.
- [25] DORMAN S.E., PICARD C., LAMMAS D. *et al.* — Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004, 364, 2113-2121.
- [26] PICARD C., FIESCHI C., ALTARE F. *et al.* — Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 70, 336-348.
- [27] JOUANGUY E., ALTARE F., LAMHAMEDI-CHERRADI S., CASANOVA J.L. — Infections in IFNGR-1-deficient children. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1997, 17, 583-587.
- [28] ALTARE F., ENSSER A., BREIMAN A. *et al.* — Interleukin-12 receptor beta1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2001, 184, 231-236.
- [29] FIESCHI C., DUPUIS S., CATHERINOT E. *et al.* — Low Penetrance, Broad Resistance, and Favorable Outcome of Interleukin 12 Receptor beta1 Deficiency: Medical and Immunological Implications. *J. Exp. Med.*, 2003, 197, 527-535.
- [30] CARAGOL I., RASPALL M., FIESCHI C. *et al.* — Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor beta1 deficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, 302-306.
- [31] ABEL L., CASANOVA J.L. — Genetic predisposition to clinical tuberculosis: bridging the gap between simple and complex inheritance. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, 274-277.
- [32] BAGHDADI J.E., ORLOVA M., ALTER A. *et al.* — An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *J. Exp. Med.*, 2006, 203, 1679-1684.
- [33] NG S.B., BUCKINGHAM K.J., LEE C. *et al.* — Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat. Genet.*, 2010, 42, 30-35.

## DISCUSSION

### M. Raymond ARDAILLOU

*Les mêmes gènes sont-ils impliqués dans la résistance ou la sensibilité à la lèpre et à la tuberculose ?*

Le seul gène qui a été impliqué de façon convaincante dans les deux pathologies est le gène *NRAMP1* (Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1), homologue humain du gène murin *Nramp1* et qui est impliqué dans la résistance précoce de certaines lignées de souris aux infections intracellulaires (en particulier mycobactériennes). Certains antigènes HLA de classe 2 sont également impliqués dans les deux pathologies mais ce ne sont pas clairement les mêmes.

### M. Jean-Jacques HAUW

*Parmi les formes extra-pulmonaires, avez-vous pu trouver des différences et des facteurs génétiques, épigénétiques ou autres ?*

Les formes extra-pulmonaires, en particulier les formes les plus sévères de l'enfant, font l'objet d'une étude génétique particulière avec la recherche d'une prédisposition de type mendélienne et donc de mutations rares à effet individuel très marqué. Ce type de mutations (en particulier dans le gène *IL12RB1*) ont été découvertes chez certains patients avec des méningites tuberculeuses, des miliaires, ou des tuberculoses abdominales. Compte tenu du petit nombre de patients dans chaque catégorie, il n'est pour l'instant pas possible de tester s'il y a des différences suivant la localisation de ces formes extra-pulmonaires, et c'est une question que nous pourrions aborder lorsque nous aurons plus de patients avec des mutations identifiées.

### M. André-Laurent PARODI

*Des travaux anciens avaient établi l'existence de souches de lapin plus résistantes à l'inoculation par le bacille tuberculeux. Ce modèle existe-t-il encore et continue-t-il à être étudié ou non ?*

Oui, je pense que vous faites allusion au modèle de Lurie développé au début des années 1960 et effectivement particulièrement intéressant. Un article de 1999 faisait un bilan de ces expériences (Innate resistance to tuberculosis: revisiting Max Lurie genetic experiments in rabbits. Werneck-Barroso E.) Malgré son intérêt, je ne crois pas que ce modèle ait été poursuivi, l'essentiel des modèles expérimentaux se focalisant maintenant chez la souris. Il n'y a d'ailleurs pas à ma connaissance de cartes génétiques très développées chez le lapin.

### M. Pierre GODEAU

*Les avancées génétiques que vous avez obtenues dans la compréhension du mécanisme des tubercules aiguës disséminées du jeune enfant ont-elles été prises en compte dans les décisions de santé publique, parfois controversées, concernant la vaccination par le BCG ?*

Jean-Laurent Casanova avec lequel je dirige le laboratoire et dont le groupe a identifié la majorité des mutations à l'origine des formes sévères de BCGites avait été auditionné par la commission qui a travaillé sur les recommandations concernant le vaccin BCG. Je ne sais pas quelle part a eu son travail et son avis sur la décision finale mais comme vous le souligniez, il a finalement été décidé de ne plus rendre obligatoire le vaccin BCG en France, comme dans la plupart des pays Européens et d'Amérique du Nord.

**M. Jean-Claude PETITHORY**

*Nous avons vécu une époque où la vaccination par le BCG était obligatoire en France. Cela fut supprimé, qu'en pensez-vous maintenant avec l'importance des mouvements de population ?*

Effectivement comme nous l'avons rappelé dans la réponse précédente le BCG n'est plus obligatoire en France. Néanmoins il faut rappeler qu'il reste très fortement recommandé dans un certain nombre de situations en particulier dans les contextes de populations migrantes d'autant plus si elles viennent de pays à forte endémie tuberculeuse.

## COMMUNICATION

### **Les accidents chez les adolescents et jeunes majeurs : une population de 350 sujets de 12 à 20 ans. Étude des circonstances de survenue et des facteurs de risque. Proposition concernant le risque de récurrence à partir d'une échelle d'évaluation dite ECARR**

MOTS-CLÉS : ADOLESCENT. PRÉVENTION DES ACCIDENTS. RÉCIDIVE. ÉVALUATION DES RISQUES

### *Accidents in a population of 350 adolescents and young adults : circumstances, risk factors and prediction of recurrence*

KEY-WORDS (Index medicus) : ACCIDENT PREVENTION. RECURRENCE. RISK ASSESSMENT

Daniel MARCELLI \*, Pierre INGRAND \*\*, Magali DELAMOUR \*\*\*,  
Isabelle INGRAND \*\*\*\*

## RÉSUMÉ

*Problème de santé publique, l'accidentologie des adolescents et des jeunes adultes présente deux caractéristiques principales : une fréquence élevée des accidents due à une pratique sportive ; de nombreuses récurrences. Les accidents de sport sont dans l'ensemble d'une relative bénignité, mais ils ont une incontestable propension à la récurrence. En outre ces jeunes inscrits dans une pratique sportive ne présentent généralement pas de trait psychologique très différent de ce qu'on observe dans la population générale. Ces divers facteurs tendent à créer un effet de masque sur l'ensemble de l'accidentologie quand on se centre surtout sur les lésions somatiques occasionnées. En revanche, les autres types d'accidents, en particulier domestique et de circulation, semblent présenter des caractéristiques propres : ils occasion-*

---

\* Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU et Centre hospitalier Henri Laborit, BP 587 — 86021 Poitiers, e-mail : d.marcelli@ch.poitiers.fr

\*\* Santé Publique, Épidémiologie et Biostatistique. InsermCIC 802. CHU de Poitiers ; Université de Poitiers.

\*\*\* Psychologue clinicienne, attachée de recherche clinique, CH Poitiers

\*\*\*\* Ingénieur Épidémiologie et Biostatistique. INSERM CIC 802. CHU de Poitiers ; Université de Poitiers.

*Tirés à part* : Professeur Daniel MARCELLI, même adresse  
*Article reçu le 28 septembre 2009, accepté le 22 février 2010*

*nent souvent des lésions plus graves mais surtout ils surviennent chez des individus qui présentent assez régulièrement des traits psychopathologiques perturbés (dépression, anxiété, troubles réactionnels à des évènements de vie négatifs, recherche de sensation). Or ces perturbations de nature psychopathologique sont fortement corrélées avec le risque de récurrence ! Il apparaît donc souhaitable de pouvoir mieux identifier ces jeunes à risque de récurrence(s). Dans ce travail nous présentons une échelle d'évaluation du risque de récurrence (ECARR), auto-questionnaire de passation très simple, permettant de mieux évaluer ce risque et par conséquent d'instaurer une prise en charge adaptée réservée à cette population mieux identifiée.*

## SUMMARY

*Accidents among adolescents and young adults are a public health issue, and present two main characteristics: a strong association with sporting activities, and frequent recurrence. Sports accidents are generally relatively benign, but they show a marked tendency to recur. Young people engaging in sporting activities do not generally exhibit psychological traits different from the general population. In contrast, the other types of accident, and particularly domestic and traffic accidents, appear to have specific features: they are often more serious, but above all they are associated with psychopathologic features, including depression, anxiety, disorders due to life events, and thrill-seeking. These psychopathological features are strongly associated with recurrence. The authors describe a simple self-administered questionnaire (ECARR) designed to assess the risk of accident recurrence in this population.*

## INTRODUCTION

Les accidents représentent un problème majeur de santé publique. Les morts violentes représentent plus des deux-tiers de l'ensemble de la mortalité des 15-24 ans et à eux seuls les accidents de circulation comptent pour la moitié environ [1]. Trois mille jeunes par an, en particulier des garçons, y perdent la vie (INSERM, bureau SC8, <http://SC8.vesinet.inserm.fr> : 1 080). Le taux de mortalité pour cette tranche d'âge est en France le plus élevé d'Europe (36,5 garçons et 10,7 filles pour 100 000), tout comme le taux de morbidité [6, 7]. Logiquement l'accidentologie est la première cause d'hospitalisation à l'adolescence : 20 % des jeunes hospitalisés le sont pour un accident.

Le taux de récurrences est élevé : un adolescent sur quatre aura une récurrence dans l'année suivant le premier accident. Enfin, parmi ceux qui ont déjà eu plusieurs accidents, le taux de récurrence s'élève à 62 % [2-4] ! Cette répétition concerne une sous population particulière : tous les indicateurs de santé publique montrent que les prises de risques sont fréquemment croisées, ce d'autant plus que le sujet est jeune et qu'on retrouve chez ces adolescents des états pathologiques associés tels que la dépression, les pathologies anxieuses, les tentatives de suicide ou la consommation de produits [10, 11].

Pouvoir repérer ces jeunes à haut risque de récurrence nécessite une évaluation de première intention simple, facile à faire passer par un non-spécialiste, suffisamment



informative pour identifier ces seuls adolescents à risque de récidives pour les orienter vers une consultation spécialisée.

Dans des travaux précédents [9, 10], à partir de ces constatations, nous avons élaboré un premier questionnaire dit ECRA (Évaluation des Conduites de Risques lors d'un Accident), échelle qui *discrimine de manière puissante les adolescents avec répétition d'accidents de ceux qui n'ont pas eu d'autre accident* : score ECRA de 6,05 en cas d'antécédents et de 2,58 sans antécédents, score significatif à  $p=0,00000$  ! Il existe une excellente validité externe avec une forte corrélation entre cette échelle ECRA et les échelles de dépression (MADRS), d'anxiété (Hamilton et STAI) et l'échelle d'impulsivité de Plutchick.

### **Objectifs de la recherche actuelle**

Il s'agit d'analyser la valeur prédictive de l'échelle ECARR sur une population de 350 jeunes âgés de 12 à 20 ans s'étant présentés aux urgences hospitalières à la suite d'un accident quelle qu'en soit la cause et la gravité. Ces sujets sont suivis par entretiens téléphonique pendant deux ans après leur inclusion dans l'étude (fin de l'étude : juillet 2010).

Nous présentons les caractéristiques de cette population à l'inclusion et les premiers résultats à un an de l'étude prospective.

### **Méthodologie**

Tous les jeunes de 12 à 20 ans qui se présentaient aux urgences hospitalières (CHU de Poitiers, CHG de Châtellerauld, clinique La Providence de Poitiers) à la suite d'un accident de quelque nature que ce soit sans tenir compte de la gravité des lésions et qui acceptaient le protocole ont été inclus. Ils sont suivis pendant deux ans en répondant à des entretiens téléphoniques réguliers (à 3, 6, 12, 18 et 24 mois). Par rapport à l'ECRA, l'ECARR (Échelle d'évaluation des Circonstances de l'Accident et du Risque de Récidive) n'a fait l'objet que de très minimales modifications, pour en simplifier la présentation et rendre plus explicites certains items (voir annexe).

### **Description socio-démographique d'une population de 350 adolescents âgés de 16 ans en moyenne, accidentés, vus aux urgences hospitalières**

Ces 350 adolescents sont âgés en moyenne (sd), min-max, de 16,1 (2,3) ans, (12,0-20,9). Il s'agit de 138 filles (39,4 %) et de 212 garçons (60,6 %) d'âge moyen égal à 15,8 (2,3) ans pour les filles vs. 16,2 (2,3) ans pour les garçons ( $p = 0,10$ , NS, test t).

Plus de 85 % des adolescents, filles et garçons, vivent chez leurs parents. 18 des 19 adolescents qui vivent dans un appartement indépendant ont 18 ans ou plus. Il s'agit de 14 garçons et 4 filles. *6,5 % des filles et 8,0 % des garçons sont en échec scolaire* ( $p = 0,60$ , NS). *5,1 % des filles et 4,7 % des garçons ont au moins un des parents au chômage* ( $p = 0,88$ , NS). *Les garçons jouent plus en réseau que les filles* (34,0 % vs. 11,6 % ;  $p < 0,0001$ ).

### ***Circonstances de l'accident et nature des lésions***

L'accident de sport constitue le motif de consultation aux urgences le plus fréquent tant chez les garçons que les filles (59,4 % vs. 50,7 %). Le sport à l'origine de l'accident est plus fréquemment un sport collectif de ballon y compris pour les filles (31 des 70 filles ayant eu un accident, 44,3 % et 101 des 126 garçons, 80,2 %). Viennent ensuite les accidents domestiques ou travail (garçons 13,7 %, filles 22,5 %), les accidents de circulation (garçons 14,2 %, filles 8 %), les accidents au collège ou au lycée (garçons 5,7 %, filles 12,3 %).

24 jeunes ont dû être hospitalisés après l'accident, plus souvent des garçons que les filles (10,4 % vs. 1,4 % ;  $p=0,0012$ ) ce qui témoigne d'une gravité plus importante pour 11 d'entre eux (45 %) après un accident de circulation.

La nature et la gravité des lésions sont extrêmement variables puisque nous avons décidé d'inclure sans exclusion tous les types de traumatisme dès l'instant où le jeune se présentait aux urgences. En revanche les facteurs associés à l'accident (mal-être, consommation de produits, conduites externalisées...) diffèrent de façon significative entre les garçons et les filles.

### ***Description des troubles psychiques associés***

La notion de troubles psychiques a été définie par la présence durable d'au moins un des troubles suivants : troubles anxio-dépressifs, troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire, tentative de suicide ou scarifications. Les troubles du sommeil concernent sa qualité (réveils nocturnes, cauchemars, sommeil peu réparateur avec fatigue au réveil...), sa quantité (insomnies, hypersomnies, temps de sommeil insuffisant...), un endormissement difficile.

Ces variables sont toutes plus souvent décrites par les filles que par les garçons. Cependant, il faut souligner que 69,6 % des filles et 58,5 % des garçons disent avoir ressenti un ou plusieurs de ces troubles. Parmi ceux-ci, ce sont les troubles du sommeil qui touchent la plus grande proportion d'adolescents, environ 1 adolescent sur 2.

À noter que trois filles et un garçon rapportent avoir cumulé une tentative de suicide et des scarifications.

### ***Consommation de produits, alcool, tabac, drogues et ivresses***

Les garçons sont proportionnellement plus consommateurs de produits que les filles (44,8 % vs. 27,5 % ;  $p = 0,0011$ ). Ils sont également plus nombreux à avoir une consommation excessive (35,4 % vs. 16,7 % ;  $p = 0,0001$ ).

Les ivresses sont plus fréquentes chez les garçons que chez les filles (29,7 % vs. 9,4 % ;  $p<0,0001$ ).

Concernant la consommation de « drogue », celle-ci apparaît nettement sous-évaluée [5, 12, 13]. Malgré la précision sur la nature du produit éventuellement consommé (haschich, ecstasy, cocaïne) on est en droit de s'interroger sur la valeur de cette réponse et sur une probable minimisation peut-être en rapport avec le souci de

ne pas établir de lien avec l'accident ? A noter que dans les réponses faites, la consommation excessive de drogue est toujours associée à des ivresses, ce qui tendrait à confirmer que les consommations « usuelles », non perçues comme directement en rapport avec l'accident n'ont pas été déclarées.

### ***Troubles du comportement et recherche de sensations***

Les garçons sont proportionnellement plus nombreux à avoir des antécédents de bagarres que les filles (26,9 % vs. 15,9 % ;  $p = 0,017$ ) et à avoir eu des problèmes avec la police (17,5 % vs. 5,1 % ;  $p = 0,0006$ ) (tableau 3).

Il y a sensiblement plus de fugues chez les filles même si cette différence n'est pas significative.

### ***Évènements de vie familiaux, accidents et décès dans l'entourage***

Les adolescents accidentés relatent souvent un climat familial tendu, conflictuel. Comme dans toutes les enquêtes sur ce thème, les filles déclarent plus de tels évènements que les garçons (filles : 37,7 % ; garçons : 24,1 %).

11,8 % de filles et 8,5 % de garçons déclarent avoir perdu le contact avec l'un des parents ou des proches (frère, sœur) soit par séparation soit par décès.

**Au total**, cette population d'adolescents arrivant aux urgences hospitalières suite à un accident présente des caractéristiques conformes à ce qui a déjà été retrouvé dans de précédentes enquêtes sur cette population potentiellement à risque. Dans la grande majorité des cas, ces accidents restent mineurs (entorse, contusions simples, plaies avec sutures, lésions musculaires...) mais 8 % des jeunes souffrent de lésions multiples parfois graves. Dans cette population initiale, dès l'inclusion dans l'étude, près de quatre adolescents sur cinq déclarent avoir subi auparavant un accident ayant nécessité une intervention aux urgences, événement qui survient majoritairement dans les deux ans précédant l'accident motivant l'inclusion dans l'étude.

### **L'échelle ECARR : valeur prédictive à un an**

Cette population de 350 jeunes a été suivie pendant deux ans après l'inclusion qui s'est déroulée de nov. 2007 à juil. 2008 au moyen d'entretiens téléphoniques régulièrement renouvelés à 3, 6, 12, 18 et 24 mois après l'inclusion (phase de suivi : de janvier 2008 à juillet 2010).

#### ***Le score ECARR à l'inclusion*** (tableau 1) :

Sur l'ensemble de cette population, le score à l'ECARR est significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles (4,56 vs. 3,91 ;  $p = 0,0010$ ) :

- 40 % des filles ont un score à l'ECARR supérieur ou égal à 5 et 17 % d'entre elles ont un score supérieur ou égal à 6.
- 52 % des garçons ont un score à l'ECARR supérieur ou égal à 5 et 28 % d'entre eux ont un score supérieur ou égal à 6.

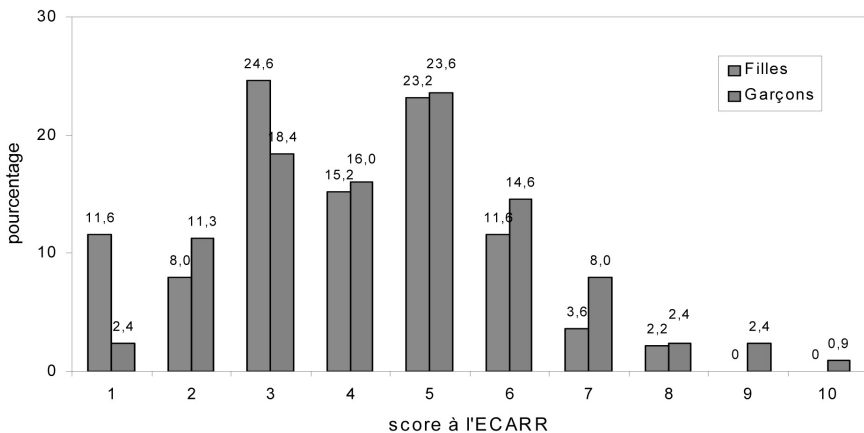
Les garçons sont proportionnellement plus nombreux à aimer circuler vite ou « à fond » (65,1 % vs. 40,6 % ;  $p < 0,0001$ ), à consommer régulièrement alcool, haschich, ecstasy ou cocaïne (46,7 % vs. 21,0 % ;  $p < 0,0001$ ), à avoir présenté régulièrement des ivresses dans le mois avant l'accident (26,9 % vs. 9,4 % ;  $p < 0,0001$ ) et enfin à faire des excès quand ils sortent le soir (29,2 % vs. 16,7 % ;  $p = 0,0073$ ).

Les filles, quant à elles, disent avoir vécu au cours des douze derniers mois plus d'évènements de vie douloureux que les garçons (55,1 % vs. 39,1 % ;  $p = 0,0035$ ) et qu'il y a un climat tendu chez elles (37,7 % vs. 24,5 % ;  $p = 0,0085$ ). Enfin, elles sont proportionnellement plus nombreuses à avoir eu le matériel de sécurité au moment de l'accident (79,7 % vs. 68,9 % ;  $p = 0,025$ ).

L'analyse bio-statistique recoupe ce que la clinique connaît bien : l'accidentologie des filles et celle des garçons ne répond pas aux mêmes corrélations !

Une analyse univariée, ajustée sur l'âge, a été réalisée pour identifier les variables associées de manière significative à l'ECARR, parmi les données sociodémographiques, les troubles psychiques de l'adolescent, et les caractéristiques de l'accident. Ainsi, le score à l'ECARR a tendance à augmenter avec l'âge, est en moyenne plus élevé chez les garçons, chez les adolescents en échec scolaire, chez ceux qui présentent des troubles anxio-dépressifs réguliers (et d'une durée supérieure à sept jours) ou des troubles du sommeil, chez ceux qui ont fait une tentative de suicide ou des scarifications et qui ont été hospitalisés après la consultation aux urgences, donc pour un accident plus grave. Il a tendance à être plus bas pour ceux qui ont eu un accident de sport.

Répartition des scores ECARR



#### Corrélation entre score ECARR et récurrence(s) d'accidents : résultats à un an

À un an, 333 adolescents sur les 350 inclus (95,1 %) ont été contactés pour l'entretien téléphonique des 12 mois : {130 filles (39,0 %) et 203 garçons (61,0 %)}. Leur score ECARR est en moyenne égal à 4,3 (1,8) [1-10].

*Les adolescents ayant récidivé dans l'année*

Sur ces 333 adolescents, 105 (31.5 %) ont été de nouveau admis aux urgences dans cet intervalle. Il s'agit de 36 filles sur 130 (27,7 %) et de 69 garçons sur 203 (34,0 %) ( $p = 0,23$ , NS). L'incidence maximum des récidives se situe ainsi entre deux et quatre mois après l'inclusion dans l'étude. *Leur score ECARR est significativement plus élevé : 5,0 (1,9) vs. 3,9 (1,7) ;  $p < 0,0001$ .*

Parmi ces 105 adolescents, les trois-quarts d'entre eux soit 80 (76,2 %) ne sont revenus qu'une seule fois consulter aux urgences dans les douze mois qui ont suivi leur inclusion, cependant certains d'entre eux sont revenus deux fois (21 cas, 20 %) voire trois fois (4 cas, 3,8 %) aux urgences.

Il existe une différence significative ( $p < 0,0001$ , one-way ANOVA) des scores ECARR dans les trois groupes d'adolescents, ceux qui n'ont pas récidivé dans les douze mois suivant l'inclusion dans l'étude (3,9 (1,7)), ceux qui n'ont fait qu'une récidive (4,9 (1,8)), et qui ont fait deux ou trois récidives (5,6 (2,0)). Logiquement on retrouve des proportions plus élevées de récidives dans les scores ECARR supérieurs à 4 ( $p < 0,0001$ ), supérieurs à 5 ( $p = 0,0028$ ), ou supérieurs à 6 ( $p = 0,0022$ ) (test du Log-Rank).

Comme pour l'inclusion, l'accident de sport est la première cause de récidive (32,4 %).

Le fait de boire régulièrement de l'alcool en semaine, la présence d'ivresse, le fait de fumer régulièrement plus de dix cigarettes par jour, l'existence d'événements de vie négatifs (décès d'un pair par accident, un accident dans l'entourage, des relations familiales tendues), enfin des troubles externalisés (scarifications, bagarres, problèmes avec la police), sont des facteurs significatifs de récidive.

Après analyse multivariée avec ajustement sur le sexe ( $p = 0,39$ ) et l'âge ( $p = 0,051$ ) mais sans évaluer les interactions biostatistiques, les facteurs les plus fortement prédictifs de la récidive sont liés à un comportement avec scarifications ( $p = 0,0008$ ), à des bagarres ( $p = 0,016$ ), à une consommation régulière d'alcool ( $p = 0,022$ ), à un divorce parental ( $p = 0,021$ ).

***Valeur prédictive des différents items de l'ECARR***

L'étude item par item du score ECARR montre que *plusieurs items (7, 9, 10, 11 et 12 : voir annexe) sont significativement associés à la survenue de la récidive.*

Ces résultats peuvent faire envisager le calcul d'un nouveau score ECARR à partir de ces cinq items, ce qui mettrait en valeur les facteurs environnementaux par rapport aux facteurs de l'accidentologie proprement dit et qui serait prédictif de la récidive.

Le test du Log-Rank a montré que les scores calculés uniquement à partir de ces cinq items de l'échelle ECARR différaient de façon encore plus significative entre le groupe de ceux qui n'ont pas présenté de récidive et le groupe de ceux qui ont eu une

récidive d'accident ( $p < 0,0001$ ). Cette remarque est essentielle car elle pourrait conduire à proposer une pondération différente de ces items les plus contributifs afin d'augmenter l'écart bio-statistique entre nos deux populations, avec ou sans récurrence.

### ***Scores ECARR et origines des accidents lors de l'inclusion et de la récurrence***

Si on considère l'origine de l'accident à l'inclusion et celle de la récurrence, 167 (50,2 %) sujets n'ont eu que des accidents de sport, 33 (9,9 %) que des accidents de la circulation et 133 (39,9 %) des accidents de nature diverse.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les sexes et âges des adolescents qui n'ont eu que des accidents de sport par rapport à ceux qui ont eu des accidents de nature diverse.

*En revanche le score ECARR des adolescents n'ayant eu que des accidents de sport est significativement plus faible (3,75 (1,56) vs. 4,81 (1,96) ;  $p < 0,0001$ ). On observe même un gradient progressif entre ces divers groupes :*

- Les adolescents qui ont eu un accident de sport unique, sans récurrence (score 3,59),
- Les adolescents qui ont eu uniquement des accidents de sport (score 4,35),
- Les adolescents qui ont eu un seul accident d'une autre origine (score 4,38),
- Les adolescents qui ont eu plusieurs accidents d'origine diverse (score 5,38).

Il existe un effet global selon le type d'accident à l'inclusion et un effet récurrence significatifs (anova deux facteurs croisés avec test de l'interaction). Le score ECARR des adolescents qui ont eu un accident de sport à l'inclusion sans récurrence est significativement inférieur à celui observé dans tous les autres groupes alors que le score ECARR des adolescents qui ont eu un accident de circulation à l'inclusion avec récurrence d'accident de la circulation est significativement supérieur à celui observé dans tous les autres groupes.

### ***Le cas particulier des accidents de sport***

Lors de l'inclusion dans l'étude, 196 adolescents sur les 350 se sont présentés aux urgences à la suite d'un accident lié à une pratique sportive soit 55 % environ (filles : 50,7 %, garçons : 59,4 %). A un an, 51 des 105 adolescents ayant récidivés sont aussi revenus pour un accident de sport (48,6 %).

La pratique du football (en club ou libre) représentent plus de 20 % des motifs de consultation aux urgences pour les accidents du sport. Plus généralement les accidents semblent liés à la pratique d'un sport collectif de ballon (football, basket, rugby, handball, volley et badminton), soit 71 % des accidents du sport de cette cohorte. Le sport individuel le plus souvent cité est la gymnastique.

ANNEXE

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DES CIRCONSTANCES DE L'ACCIDENT  
ET DU RISQUE DE RÉCIDIVE (E.C.A.R.R)

nom :	prénom :	date de naissance :	sexe :
adresse :			
numéro(s) de téléphone :			
Vous avez consulté aux urgences à la suite d'un accident :			
de sport <input type="checkbox"/> de la circulation <input type="checkbox"/> à la maison ou au travail <input type="checkbox"/>			
au collège ou au lycée (sauf pendant le sport) <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/>			
1. Cet accident a eu lieu :			<input type="checkbox"/>
a) en présence d'autres personnes, jeunes ou adultes			
b) tout seul			<input type="checkbox"/>
2. Avant de vous engager dans ce comportement :			
a) vous avez hésité			<input type="checkbox"/>
b) vous avez agi sans penser au risque d'accident, et même si vous y avez pensé, vous avez continué			<input type="checkbox"/>
3. Au moment de l'accident :			
a) vous avez utilisé le matériel de sécurité, ex : en mobylette, port de casque ; en voiture, ceinture de sécurité ; en sport, équipement adéquat, casque, genouillères, chaussures adaptées... ; au travail, lunettes de protection, gants...			<input type="checkbox"/>
b) vous n'avez pas utilisé le matériel de sécurité			<input type="checkbox"/>
4. Au moment de l'accident :			
a) le cadre et/ou le lieu ont été respectés, étaient conformes à votre activité, ex : accident de la circulation, respect du code de la route ; accident de sport, respect des consignes et du règlement, terrain adapté			<input type="checkbox"/>
b) le cadre et/ou le lieu n'ont pas été respectés, n'étaient pas conformes à votre activité, ex : accident de la circulation, rouler sur le trottoir ou à côté, faire du skate au milieu des voitures ; accident de sport, non respect du règlement ; à la maison, courir dans les escaliers, se pencher excessivement par la fenêtre, autre...			<input type="checkbox"/>
5. Dans les 24 mois qui viennent de s'écouler :			
a) vous avez été victime d'un ou de plusieurs accidents, grave(s) ou non (avec ou sans traumatisme, entorse, fracture, plaie, etc.) de causes diverses : accident pendant une pratique sportive, accident sur la voie publique, à la maison ou au travail			<input type="checkbox"/>
b) vous n'avez pas eu d'accident			<input type="checkbox"/>
6. Aimez-vous circuler vite ou « à fond » ? (en VTT, mobylette, scooter, voiture)			
a) oui			<input type="checkbox"/>
b) non			<input type="checkbox"/>
7. Consommez-vous régulièrement l'un de ces produits ? : alcool (bière, apéritif, vin), haschich (joint, bhong, douille), ecstasy, cocaïne :			
a) oui			<input type="checkbox"/>
b) non			<input type="checkbox"/>
8. Si oui à la question précédente, avez-vous consommé l'un de ces produits dans les 3 ou 4 heures avant l'accident ?			
a) oui			<input type="checkbox"/>
b) non			<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous régulièrement présenté des ivresses dans les mois avant l'accident ?			
a) oui			<input type="checkbox"/>
b) non			<input type="checkbox"/>

10. Quand vous sortez le soir, faites-vous des excès ? (par ex : bagarres, rentrée à des heures tardives, ivresses, disputes...) a) oui b) non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11. Avez-vous vécu au cours des 12 derniers mois des évènements de vie douloureux ? (par ex : déménagement, séparation des parents, décès d'un proche, rupture avec des copains ou un(e) petit ami(e)...) a) oui b) non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12. À votre avis, y a-t-il un climat tendu chez vous ? (parent malade, difficultés de communication, disputes, rupture avec un parent, humiliations, violences...) a) oui b) non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

## DISCUSSION

Notre population de 350 jeunes accidentés présente des caractéristiques conformes à ce qui est habituellement décrit parmi ces jeunes accidentés [8] : une majorité des garçons (60 %), un âge moyen de 16 ans, une grande diversité des lésions avec une prédominance de lésions plutôt minimes. La pratique d'un sport est à l'origine de plus de la moitié de ces accidents. Viennent ensuite les accidents à la maison ou au travail, les accidents de circulation, les accidents en milieu scolaire, enfin ceux de nature diverses.

Les caractéristiques générales de notre population ont été décrites précédemment, nous n'y reviendrons pas. Ces données proches de ce qu'on retrouve dans les grandes enquêtes en population générale incite à considérer que cette sous population de jeunes accidentés ne présente pas, à l'inclusion, des caractéristiques saillantes permettant aisément de distinguer les adolescents pour lesquels l'accident relève des aléas ou de circonstances malheureuses de ceux qui clairement ont présenté des comportements à risque conduisant plus ou moins directement à l'accident.

En effet, ces adolescents, dans leur majorité, se portent plutôt bien. L'accident paraît relever de causes factuelles voire contingentes et n'est en aucune manière l'expression d'une souffrance psychique.

Mais il existe aussi des accidents qui relèvent à l'évidence d'un mal-être aisément perceptible par l'interlocuteur sans que l'auteur/victime de l'accident en ait forcément conscience et surtout sans qu'il en parle spontanément lors de sa venue aux urgences. En outre, ces adolescents présentent souvent des conduites de risque associées qui mettent en jeu leur intégrité.

Lorsqu'on suit régulièrement pendant un an ces adolescents qui ont eu un premier accident, on constate que presque un sur trois aura au moins une récurrence d'accident dans l'année qui suit (105 récurrences sur 333 sujets vus à un an : 31,5 %). Si cette récurrence n'est pas toujours grave, il arrive aussi que la répétition s'accompagne d'une aggravation des lésions... Ce groupe de jeunes diffère en revanche très sensiblement



de ceux qui n'ont pas récidivé : ils consomment plus de produit, en particulier de l'alcool, ont plus souvent des ivresses, ont beaucoup plus souvent des histoires de bagarres, des relations familiales tendues. Enfin ils ont très souvent été confrontés à un accident, parfois mortel, dans leur proche entourage, famille ou ami. Dans une étude précédente [10] nous avons montré que ces jeunes ayant eu plusieurs accidents, essentiellement de circulation, différaient fortement de la population générale, en particulier par l'existence de traits anxieux, dépressifs, et de recherche de sensations. Cependant lorsqu'on prend en considération l'ensemble des accidents, à savoir tous les jeunes qui se présentent aux urgences hospitalières à la suite d'un traumatisme de quelque nature que ce soit, une difficulté majeure à identifier ce sous groupe à risque tient au fait que les jeunes qui ont des accidents de sport représentent plus de la moitié des causes de traumatismes et ne semble pas partager les mêmes profils psychologiques et les mêmes facteurs de risque.

Dans une perspective de santé publique et afin de pouvoir développer une action de prévention plus efficacement ciblée, nous nous sommes engagés dans une recherche d'outil permettant de mieux discriminer sur l'ensemble de la population des jeunes accidentés le sous groupe de ceux qui pouvait être à risque de récurrence. Notre première échelle (ECRA) [8, 9] a montré une excellente validité externe, confronté aux échelles classiques d'anxiété, de dépression et de recherche de sensation, tout en étant d'une grande facilité et rapidité de passation. Ceci nous a conduit à entreprendre une étude de validité prédictive avec un instrument très légèrement modifié (ECARR) dont nous présentons ici les premiers résultats à un an de suivi. L'ECARR (échelle d'Evaluation des Circonstances de l'Accident et du Risque de Récurrence) est un auto-questionnaire de douze items, coté 0 ou 1, dont la passation, de préférence en présence d'un professionnel de santé (infirmier, éducateur, etc.) demande cinq à six minutes maximum. Le score moyen chez les adolescents qui ont eu un nouvel accident dans l'année suivant leur inclusion initiale est de 5,0 alors que celui des adolescents sans nouvel accident est de 3,9, différence très significative (0,0001). Plus le score ECARR est élevé plus la probabilité d'un nouvel accident semble forte et cette probabilité est d'autant plus forte qu'on se situe dans les premiers mois du suivi ! Enfin les jeunes qui ont eu initialement un accident de sport puis une récurrence mais uniquement de sport (score ECARR moyen : 4,35) ont un score toujours inférieur à ceux qui ont eu plusieurs accidents de nature diverse (circulation, domestique, scolaire, etc.) (score ECARR moyen : 5,38). Cette remarque est importante car les accidents de sport, compte tenu de leur nombre, ont tendance à produire un effet de masque sur l'ensemble de l'accidentologie, diluant en quelque sorte l'importance des facteurs de risque présents chez les adolescents qui ont des accidents d'autre origine. Ainsi un score égal ou supérieur à cinq devrait inciter les professionnels de santé, en particulier les personnels qui reçoivent ces jeunes aux urgences à ne pas limiter leur action de soin à la « réparation » du traumatisme physique, même s'il est minime, mais à prendre aussi en compte le contexte humain.

## CONCLUSION

Les accidents dans la population des jeunes de 15 à 24 ans doivent faire l'objet d'une attention supérieure à celle qu'il leur est ordinairement accordée du fait de leur propension à la récurrence ! Les jeunes qui ont des accidents à répétition présentent des signes de souffrance diffuse, mal exprimée mais à l'origine des conduites à risque et par conséquent à l'origine du risque de répétition. Mieux repérer ces jeunes, leur proposer un accompagnement pourrait être de nature à diminuer la fréquence et la gravité potentielle de ces récurrences, problème majeure de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALVIN P., MARCELLI D. — *Médecine de l'adolescent*. Paris, Masson, 2<sup>e</sup> ed., 2005.
- [2] CHOQUET M., LEDOUX S. — *Adolescents : enquête nationale. Analyse et prospective*. Paris, INSERM-La documentation Française, 1994.
- [3] CHOQUET M., LEDOUX S., MENKE H. — *La santé des adolescents*. Paris, INSERM-la Documentation Française, 1998.
- [4] CHOQUET M., MICHAUD P.A., FRAPPIER J.Y. — Les adolescents et leur santé : repères épidémiologiques. In : *La santé des adolescents* de P. A. Michaud, P. Alvin, P. Deschamps, J. Y. Frappier, D. Marcelli, A. Tursz, editors. Paris : Doin, 1997, p. 65-80.
- [5] CORMIER C. — *Impact de l'organisation d'attachement sur le retentissement scolaire des consommations de cannabis à l'adolescence : réalisation d'une étude en milieu scolaire*. Thèse de Médecine, Poitiers, 2009.
- [6] CURRIER *et al.* — *Young people's health in context*. OMS Europe, Denmark, 2004.
- [7] ESPAD (European Study Project on Alcohol and Others Drug), Inserm/OFDT, 1999 et Inserm/OFDT 2003.
- [8] MARCELLI D., DELAMOUR M., INGRAND I., INGRAND P. — Répétition d'accidents à l'adolescence : étude de l'échelle d'évaluation des circonstances de l'accident et du risque de récurrence (ECARR), *Neuropsych. Enf. Ado.*, 2009, 57, 5, 344-371.
- [9] MARCELLI D., KASOLTER-PERE M.A., INGRAND P. — Proposition pour une échelle d'évaluation du risque de répétition d'accidents chez l'adolescent, *Annales Médico-Psychologiques*, 2008, 166, 691-701.
- [10] MARCELLI D., MEZANGE F. — Les accidents à répétition chez l'adolescent. Traits anxieux, dépressifs et conduites de risques associés. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 2000, 48, 163-74.
- [11] MARCELLI D., MEZANGE F. — Les accidents à répétition chez l'adolescent. Traits anxieux, dépressifs et conduites de risques associés. *Revue de Chirurgie Orthopédique*, 1999, 85, 555-62.
- [12] MIGEOT V., INGRAND I., DEFOSSEZ G., SALARDAINE F., LAHORGUE M.F., POUPIN C., MARCELLI D., TEXIER A., INGRAND P. — *Comportements de santé des étudiants d'IUT de l'Université de Poitiers. Santé Publique*, 2006, 18, 195-205.
- [13] MIGEOT V., INGRAND I., LAHORGUE M.F., DEFOSSEZ G., SALARDAINE F., POUPIN C., CHAVAGNAT J.J., MARCELLI D., TEXIER A., INGRAND P. — Programme de prévention des mal-être, dépression, suicide et conduites addictives auprès des étudiants d'IUT de l'Université de Poitiers. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, 2005, 9, 11-6.

## DISCUSSION

### M. Henri LÔO

*Sur le plan psychologique vous avez évoqué la dépression, l'anxiété, la recherche de sensations et l'impulsivité. Ne serait-il pas pertinent d'évoquer l'agressivité, retournée vers soi dans la dépression, et vers l'extérieur dans la recherche de sensations ? Les antécédents psychopathologiques familiaux ont-ils une incidence sur le risque de récidiées ? Enfin ne serait-il pas intéressant de corrélér votre échelle aux différentes échelles qui évaluent le fonctionnement familial, car il me semble important de prendre en considération la psychopathologie individuelle et l'environnement affectif ?*

Effectivement, comme vous l'avez bien remarqué dans notre population de jeunes accidentés, il existe une corrélation assez importante avec les scarifications et les antécédents de tentative de suicide. Certes, il existe des échelles d'évaluation du risque suicidaire et d'autres plus récentes concernant les scarifications et l'impulsivité. Dans notre précédente étude, nous avons évalué la validité externe de l'échelle ECARR par rapport aux échelles d'anxiété, de dépression et de recherches de sensations. On sait que ces mêmes échelles sont également corrélées du moins en partie aux échelles d'intentionnalité suicidaire. De toute façon, nous sommes sur un terrain largement multi-axial avec des corrélations extrêmement importantes entre divers facteurs. Nous avons donc dans cette recherche plus précisément été guidé par le souci d'une certaine « faisabilité » ce qui nous a obligé à limiter nos investigations. Il en a été de même pour les corrélations avec le milieu familial tant en termes de qualité relationnelle que de niveau socio-économique. Il y a bien évidemment des corrélations dans certaines études mais nous ne pouvions effectuer un bilan qui aurait nécessité plusieurs heures d'entretien. Notre propre bilan dans la recherche précédente exigeait déjà trois heures d'entretien ce qui nous paraissait bien long et nous semblait être le temps maximum au cours d'un seul et unique entretien. Dans la population que nous venons d'étudier, la corrélation avec la qualité des relations familiales est importante et cela va dans le sens de votre question. Mais précisément notre recherche ECARR est construite comme une échelle extrêmement simple (douze questions, cinq minutes de passation) de façon à ne pas exiger, dans un climat d'urgence, des entretiens approfondis qui, bien évidemment, ne peuvent être faits que dans un second temps.

### M. Jean COSTENTIN

*Le cannabis est si présent dans l'étiologie des accidents des sujets jeunes qu'une analyse objective et systématique aurait pu mettre en exergue cette dimension, alors que la démarche déclarative retenue occulte quasi systématiquement cette responsabilité. Qu'en pensez-vous ?*

La question concernant les consommations de produits dans les jours ou les heures qui précèdent l'accident est notablement sous-évaluée. Il est probable que les jeunes ont été réticents à répondre à cette question compte tenu peut-être des implications qu'elle aurait pu avoir, du moins était-ce ce qu'ils craignaient en y répondant. Là encore, notre souci, à travers cet autoquestionnaire, était de sensibiliser les jeunes aux facteurs de risque entourant leurs conduites accidentelles, disposer d'un instrument de repérage extrêmement simple, puis, dans un second temps, précisément de pouvoir aborder sur le fond ces divers facteurs de risque. Il est évident que, pour les adolescents présentant des cotations

à l'ECARR élevées, cette question des consommations de produits est une des plus importantes. Mais là encore pour la mise au point de cette échelle nous ne voulions pas centrer notre investigation sur un point unique.

### **M. Pierre BÉGUÉ**

*La question des accidents chez les adolescents vus aux urgences est très importante. Le pronostic de la récurrence rappelle ce qui a été développé pour les accidents domestiques des jeunes enfants. Ce test semble facile à appliquer. Comment peut-on organiser cette évaluation et la prise en charge au niveau national et que sait-on de l'adhésion des jeunes à cette évaluation ?*

La comparaison avec les accidents domestiques me paraît tout à fait pertinente. On a pu constater qu'une attention systématique sur ces types d'accidents avait eu des résultats très favorables d'une part en attirant l'attention des fabricants de matériel comme des parents, d'autre part en développant des stratégies préventives intelligentes. De ce point de vue, il n'est pas acceptable que, face à un jeune revenant au moins à deux reprises pour des accidents, surtout s'il ne s'agit pas d'accidents de sport, comme j'ai pu le montrer dans ce travail, il n'est pas admissible donc qu'il n'y ait aucune stratégie d'évaluation d'abord, de prévention ensuite. Quand un jeune a plusieurs accidents successifs, en particulier des accidents de circulation, mais aussi à l'école, à la maison, il serait de bonne médecine de pouvoir l'identifier rapidement (ce que me semble-t-il, un logiciel bien conçu pour les patients se présentant aux urgences n'aurait aucun mal à réaliser) et qu'ensuite, une stratégie préventive puisse être développée.

### **M. Pierre GODEAU**

*La gravité de l'accident intervient-elle dans le risque de récurrence ? En cas d'accident de sport il est certain que la récurrence fréquente des entorses (cheville ou genou) est un risque habituel probablement indépendant des composantes psychologiques au sens large du terme. Enfin il est sans doute important de tenir compte de l'évolution du matériel sportif. Exemple pour le ski : les fixations, les chaussures, etc. et la pratique du surf dont les conséquences traumatiques sont différentes.*

Dans cette enquête, il nous est apparu que, d'une part les accidents de sport sont très fréquents et que d'autre part, heureusement dans leur majorité, ils ne sont pas les plus graves. Les sports les plus impliqués dans notre étude étaient les sports collectifs, ceux de ballon en particulier. Certains sports étaient quasiment inexistantes telle que la natation. Il est bien évident que les accidents sportifs dépendent en grande partie des sports avec toute la question des sports à risque tels que les nombreux sports de glisse : ski mais aussi rollers, skate, etc. Le matériel utilisé par les sportifs aboutit à des résultats contrastés. En effet, d'un côté les sportifs sont mieux protégés et donc cela peut conduire à une baisse des accidents. En revanche, il peut y avoir un déplacement sur d'autres zones (par exemple comme vous le citez, déplacement de la cheville sur le genou pour le ski) mais il peut y avoir aussi un sentiment de sécurité accru chez le sportif ce qui le conduit à prendre des risques supplémentaires. Toutefois, pour ce qui concerne notre population, il s'agit essentiellement de jeunes adolescents qui d'ailleurs n'utilisent pas toujours, loin s'en faut, de matériel de sécurité.

**M. Jean-Jacques HAUW**

*Pourquoi n'avez-vous pas comparé les données obtenues chez les patients sans accident avec les patients accidentés, avec ou sans récédive ? Les patients sans accident constituaient-ils votre groupe de contrôle ?*

Cette comparaison a été l'objet de notre première étude avec l'échelle que nous avons nommée ECRA : nous avons comparé un groupe de jeunes ayant présenté des accidents à répétition à un groupe d'adolescents du même âge apparié pour le sexe (il y a bien évidemment une majorité de garçons chez ces jeunes accidentés). Au terme de cette première recherche, la différence entre les jeunes ayant présenté des accidents à répétition et les jeunes tout-venant était apparue comme massive. C'est à partir de cette première étude que nous avons poursuivi nos recherches sur l'ECRA d'abord, l'ECARR ensuite.

**M. Bernard SALLE**

*Avez-vous tenu compte du niveau éducatif et du niveau social des parents ? Dans toute enquête chez l'enfant, ces deux paramètres sont importants.*

Bien évidemment, le niveau socio-économique et socio-culturel des enfants comme des familles est un paramètre à prendre en considération mais là encore notre instrument se voulait extrêmement simple et ne pas prendre d'emblée en considération les dimensions socio-économiques qui ont bien évidemment un lien avec l'accidentologie mais un lien extrêmement médiatisé. Il s'agit en particulier de la capacité de chaque individu à prendre soin de soi ce qui est bien évidemment largement conditionné par le niveau culturel, social, économique, etc.

**M. Jacques-Louis BINET**

*Pour aller plus loin dans vos conclusions, le critère que vous utilisez (en dehors des accidents de sport) ne pourrait-il pas entraîner le retrait du permis de conduire ? Il est sûrement utilisé par les assurances.*

Prenons le cas des jeunes qui ont des accidents de deux roues à répétition. Il est évident qu'il s'agit là d'une population à très haut risque de récédive. On ne peut pas imaginer que les compagnies d'assurance et les mutuelles d'assurance ignorent ce point. Mais il est tout aussi évident que, pour des raisons de confidentialité, ces données ne sont actuellement pas utilisées dans une stratégie qui pourrait apparaître comme passablement contraignante, réduisant la liberté individuelle. C'est la raison pour laquelle, il m'a paru nécessaire de développer des mesures incitatives, des mesures d'accompagnement préventives à partir des résultats obtenus grâce à cette échelle.



## COMMUNICATION

### **Examen dynamique du muscle élévateur de l'anus de la femme par modélisation vectorielle 3D IRM : étude préliminaire**

MOTS-CLÉS : PLANCHER PELVIEN. INCONTINENCE URINAIRE D'EFFORT. PROLAPSUS UTÉRIN. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE. MALADIES UROGÉNITALES DE LA FEMME

### *Dynamic study of the female levator ani muscle using MRI 3D vectorial modeling*

KEY-WORDS (Index medicus) : PELVIC FLOOR. URINARY INCONTINENCE, STRESS. UTERINE PROLAPSE. MAGNETIC RESONANCE IMAGING. FEMALE UROGENITAL DISEASES.

Vincent DELMAS \*, Olivier AMI \*, Marie-Thérèse IBA-ZIZEN \*\*

## RÉSUMÉ

*Le muscle élévateur de l'anus joue un rôle majeur dans la statique pelvienne de la femme. Il est à la base de physiopathologie des prolapsus et de l'incontinence urinaire d'effort. Les coupes obtenues par examen IRM permettent une étude anatomique in vivo servant de références pour les situations pathologiques. Le but de cette étude est d'analyser la dynamique de chaque faisceau sur des reconstructions 3D à partir de coupes IRM. Trois femmes volontaires nullipares âgées de 19 à 22 ans ont eu un examen IRM pelvien dynamique. Les coupes coronales ont été faites sur les sujets en décubitus, en position de repos, en retenue et en poussée. Les images ont été analysées par segmentation manuelle à partir des images sources. Les faisceaux pubo- et ilio-coccygien ont été reconstruit en 3D. Les changements volumétriques, les déplacements dynamiques ont été étudiés à partir de logiciel d'animation en 3D vectoriel. Chaque faisceau a une dynamique propre en comparaison avec la position de repos. Le faisceau pubo-coccygien médial, le plus épais s'allonge lors de la retenue rétrécissant le hiatus uro-génital, il s'allonge moins en position de poussée, ce qui correspond à une ouverture du hiatus uro-génital. Le faisceau ilio-coccygien est plus fin, plus étendu. Son dôme observé en position de repos voit son sommet se déplacer en dedans et vers le haut en position de retenue, en dehors et vers le bas en position de poussée. L'IRM permet d'étudier les structures musculaires anatomiques. Du fait de la difficulté de différenciation, seule une segmentation manuelle peut les isoler. Les sujets avaient une*

\* URDIA EA 4465, Anatomie, Université Paris Descartes, 45, rue des Saints Pères — 75006 Paris, e-mail : vincent.delmas@parisdescartes.fr

\*\* Neuro-imagerie, CHNO des XV-XX, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Tirés-à-part : Professeur Vincent DELMAS, même adresse

Article reçu le 18 janvier 2010, accepté le 1<sup>er</sup> mars 2010

*anatomie normale selon la classification morphologique de Singh 2003. Chaque faisceau de part sa position a un rôle particulier, le faisceau pubo-coccygien contribue au hamac supportant les organes pelviens, le faisceau ilio-coccygien joue un rôle d'amortisseur des poussées abdominales sur le plancher pelvien. En conclusion, l'étude en reconstruction 3D IRM permet d'avoir une vision globale du muscle élévateur de l'anus, ce qui retient l'attention c'est la faible amplitude des mouvements constituant bien le plancher sur lequel repose les organes pelviens.*

## SUMMARY

*The levator ani muscle has a major role in the female pelvic floor, and is involved in the pathophysiology of pelvic prolapse and stress urinary incontinence. We conducted an anatomical and morphological study of this muscle using dynamic 3D vectorial reconstruction MRI, in order to analyze the contraction of two major components of the levator ani: the iliococcygeus and pubococcygeus. Materials and Methods: Three volunteer healthy continent nulliparous women aged from 19 to 22 underwent dynamic pelvic MRI. Coronal T2-weighted pelvic images were obtained in the supine position, at rest, holding back, and during Valsalva stress effort. 3D vectorial models were reconstructed by manual segmentation of the source images, and were set up on bony anatomic marks. Iliococcygeus and pubococcygeus volumes were measured in the three positions. Volumetrics, displacement and dynamic morphing changes were analyzed with 3D vectorial animation software. Results: The urogenital hiatus extended more holding back (mean +4.31 mm) than on effort (mean +2.78 mm). The iliococcygeus lowered (mean -3.95 mm) and deviated outward (mean +3.01 mm). Discussion: The basic tone of the iliococcygeus muscle gives it a dome shape, and its reflex contraction against abdominal strain ensures anal and urinary continence. The levator ani is more than a pelvic diaphragm: it is a truly dynamic pelvic floor. Its points of support on the stiff osseous frame allow it to retain the pelvic organs. The levator ani muscle seems to prevent anal prolapse during stress strain.*

## INTRODUCTION

Les troubles de la statique pelvienne chez la femme qu'ils se manifestent par un prolapsus ou une incontinence urinaire d'effort sont une pathologie fréquente. La prévalence varie de 2,9 à 11,4 % quand on utilise un questionnaire, de 31,8 à 97,7 % lors d'un examen clinique. L'incidence cumulée de la chirurgie atteint 11 % au-delà de 70 ans [1]. L'âge est associé à la prévalence du prolapsus jusqu'à la ménopause ; après la ménopause, la prévalence reste stable, c'est la sévérité du prolapsus qui augmente. C'est dire, dans tous les cas, leur incidence comme problème de santé publique.

Le muscle élévateur de l'anus joue un rôle majeur dans la statique et la dynamique du plancher pelvien de la femme [2]. Il est impliqué directement ou indirectement dans la genèse des troubles de la statique pelvienne [3].

La connaissance anatomique de ce muscle est un élément indispensable pour l'analyse d'un trouble de la statique pelvienne. Cette connaissance repose sur les méthodes anatomiques classiques par dissection et par des coupes ; elles ont permis



de décrire ce muscle et de différencier différents faisceaux. Cette subdivision en faisceaux a pu être complexe et jusqu'à 16 faisceaux ont été identifiés ; ceci a été source de confusion et présente en pratique peu d'intérêt clinique [4, 5]. C'est pourquoi ils ont été rassemblés en deux éléments principaux : le faisceau pubo-coccygien et le faisceau ilio-coccygien [6]. Ces deux faisceaux ont été confirmés par les examens en imagerie IRM réalisés sur des sujets sains [7-9] ou des patients en décubitus [10, 11]. Leur aspect normal ou pathologique lors des prolapsus a ainsi été étudié avec parfois des reconstructions 3 D [10, 11]. L'accent a surtout été mis sur les éléments les plus aisément identifiables, les structures mesurables ou les insertions osseuses, et leur modification dans les situations pathologiques [12-14]. Cependant il est important de décrire la variation morphologique et morphométrique du muscle élévateur de l'anus normal dans son ensemble lors de sa contraction, ce qui est un élément indispensable pour comprendre l'anatomie fonctionnelle respective des différents composants de ce muscle.

Le but de cette étude est d'analyser *in vivo* à partir de coupes IRM la dynamique par reconstruction des deux principaux faisceaux du muscle élévateur de l'anus normal.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

La population était composée trois femmes nullipares, volontaires, âgées de 19 à 22 ans ; elles n'avaient pas de pathologie de la statique pelvienne (ni incontinence, ni prolapsus).

### *Le système d'imagerie*

- Les coupes IRM ont été obtenues à partir d'une machine « Signa Horizon » 1,5 Tesla LX PSD (General Electric Medical Systems). Ont été acquises des séquences pondérées en T1 et T2 en coupe axiale, des séquences pondérées en T2 en coupes coronales. Seules les coupes coronales pondérées en T2 ont été utilisées pour cette étude.
- Les images étaient reprises avec une caméra digitale Canon IXUSi, Matrice 2272 × 1704, résolution 180 dpi en format JPEG.

### *Le système informatique*

Un logiciel DICOM était utilisé pour lire les coupes acquises : Voxar 3D. La reconstruction 3D vectoriel des coupes IRM était obtenue avec le logiciel Surfdriver 3.5.3. L'animation vectorielle 3D et le rendu vidéo étaient obtenus avec DISCREET 3D Studio Max R 4.2.

Le matériel informatique utilisant ces logiciels était une station de travail avec un processeur Intel Xeon 1.7 GHz avec 20 Gb de mémoire morte et 1 Gb de mémoire vive pour Voxar 3D et Surf Driver.

### Méthodes

Les images IRM étaient obtenues chez les sujets en décubitus dorsal avec une antenne pelvienne. Trois acquisitions étaient réalisées successivement. Il était demandé aux sujets de se mettre en position de repos pelvipérinéal à la première acquisition, de réaliser une contraction musculaire pelvipérinéale comme pour se retenir à la deuxième acquisition, de réaliser un effort de poussée abdominale à la troisième acquisition avec relâchement pelvipérinéal. Les trois temps de l'examen (en particulier le temps de poussée) ont été répétés par les sujets avant l'examen afin d'assurer une bonne prise de conscience des mouvements abdomino-périnéaux et vérifiés lors des acquisitions pour éviter une absence de synergie abdominopérinéale.

L'examen de toutes les coupes avec Voxar 3D dans le format DICOM permettait d'identifier les différentes structures anatomiques et de sélectionner celles intéressantes pour la reconstruction 3D vectorielle : les structures osseuses (os iliaque, sacrum, coccyx et l'extrémité supérieure du fémur), le muscle élévateur de l'anus (faisceaux pubo- et ilio-coccygien), le muscle obturateur interne, le sphincter externe de l'anus et les organes pelviens (vessie, utérus, rectum). Le plan qui est apparu comme le plus informatif pour l'interprétation du muscle élévateur de l'anus était le plan coronal.

Au total 114 coupes IRM ont été traitées et stockées sur une matrice DICOM 512 × 512 sans compression (Bitmep)



FIGURE 1. — Coupe coronale du pelvis en IRM. Les faisceaux à segmenter : médial, le faisceau pubococcygien au contact du sphincter anal et latéral de chaque côté, le faisceau iliococcygien avec son aspect en dôme.

Pour l'étude dynamique des faisceaux du muscle élévateur de l'anus : chacun des deux faisceaux pubo- et ilio-coccygien ont été contourés manuellement en utilisant le logiciel Surf driver pour obtenir des bandes 3D vectorielles (fig1).

Les structures anatomiques reconstruites étaient : les os iliaques, le sacrum, le coccyx et le fémur ; les fibres des sphincters externes, le muscle obturateur interne et élévateur de l'anus, la vessie, l'utérus et le rectum. Plus de 30 000 points ont été placés pour isoler les six structures osseuses, les cinq musculaires et les trois viscérales, dans les trois positions.

Les différentes bandes ont été colorées en utilisant le logiciel Discreet 3D Studio Max.

Les insertions osseuses du muscle élévateur de l'anus ont été utilisées pour bien replacer les trois différents aspects fonctionnels des faisceaux du muscle élévateur de l'anus pour chaque sujet dans le même cadre 3D.

Les mouvements du faisceau ilio-coccygien ont été définis par le déplacement du sommet du dôme. La mesure vectorielle apprécie la distance latérale et verticale. Le déplacement du faisceau pubo-coccygien a été défini par le hiatus uro-génital.

L'étude morphométrique avec le logiciel 3D Studio Max : cet outil de mesure apprécie le volume, la surface, les diamètres de chaque structure. Avec le logiciel MS Excel ces mesures ont été moyennées.

## RÉSULTATS

### Analyse morphologique

En position de repos: les variations d'épaisseur du muscle élévateur de l'anus ont permis d'identifier les deux faisceaux :



FIGURE 2. — Vue supérieure en reconstruction 3D du faisceau pubococcygien. (sujet n° 2). Le pubis est situé au bas de l'image.

- Le faisceau pubo-coccygien (Fig. 2) était aisément isolé comme étant médial par rapport au faisceau ilio-coccygien, il était plus épais et étroit dans le plan coronal que celui-ci. Il s'insérait à la face postérieure du corps du pubis selon une insertion ovalaire à orientation supérieure et latérale. Il passait le long de l'urètre et du vagin sans qu'il soit possible d'isoler des fibres musculaires se terminant sur eux. Ces fibres terminales allaient se fixer, d'une part sur le centre tendineux du périnée en avant du rectum, d'autre part dans la paroi du canal anal, faisceau pubo-anal, où il mélangeait ses fibres avec celles du sphincter externe de l'anus et enfin un faisceau passant derrière le rectum où il constituait une sangle rétro-rectale, au niveau de l'angle anorectal, et qui donnait quelques fibres vers le coccyx.



FIGURE 3. — Vue supérieure en reconstruction 3D du faisceau iliococcygien (sujet n° 2). Le pubis est situé au bas de l'image.

- Le faisceau ilio-coccygien (Fig. 3) était reconnu comme la structure musculaire latérale, plate, fine et large. Il a été isolé sélectivement selon le critère d'épaisseur. Il prenait insertion sur le fascia du muscle obturateur interne (arcus tendineus levator ani) depuis la face postérieure du pubis selon une insertion étroite et oblique jusque à l'épine ischiatique en arrière. Sur la ligne médiane, le faisceau ilio-coccygien se fixait sur le raphé ano-coccygien bien vu comme un hypersignal en IRM pondéré en T2 à la face antérieure et supérieure du coccyx. En arrière du rectum, le faisceau ilio-coccygien prenait une forme en aile de mouette sur les coupes étudiées. Ces fibres étaient légèrement obliques en bas et en arrière. En avant, elles étaient perpendiculaires au plan de coupes donnant un aspect en éventail depuis leur fixation sur le coccyx jusqu'à la ligne d'insertion latérale.

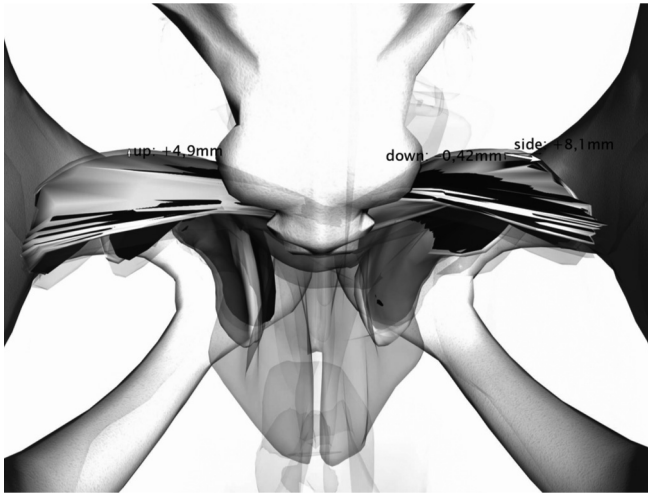


FIGURE 4. — Vue antérieure en reconstruction 3D du faisceau pubococcygien. (sujet n° 2): la symphyse pubienne vers le haut, le coccyx en bas. Le faisceau pubococcygien est représenté en trois positions: repos (noir), retenue (blanc) et poussée d'effort (translucide).

En position de retenue par rapport à la position de repos, le faisceau pubo-coccygien (Fig 4) rétrécissait le diamètre du hiatus uro-génital en moyenne de 4,31 mm (tableau 1). Pour le faisceau ilio-coccygien (Fig. 5), le sommet de la position en aile de mouette était plus haute de 5,67 mm et s'élevait en avant, vers le haut et en dehors (tableau 1).

TABEAU 1. — Déplacement musculaire par rapport à la position de repos (référence 0) chez les trois sujets : le mouvement de l'ilio-coccygien est représenté par le déplacement du sommet du dôme le vecteur mesure la distance latérale et verticale. Le mouvement du pubo-coccygien est représenté par les variations de largeur du hiatus urogénital.

	1	2	3	Moyenne	1	2	3	Moyenne
Position	retenue	retenue	retenue	retenue	poussée	poussée	poussée	poussée
Hiatus urogenital pubococcygien (mm)	3,85	5,90	3,18	<b>4,31</b>	2,77	3,38	2,19	<b>2,78</b>
iliococcygien (haut) (mm)	3,62	4,93	8,45	<b>5,67</b>	-0,24	-0,42	-11,19	<b>-3,95</b>
iliococcygien (latéral) (mm)	3,32	0,00	1,10	<b>1,47</b>	0,72	8,08	0,21	<b>3,01</b>

En poussée par rapport au repos, le faisceau pubo-coccygien (Fig 4) augmentait le diamètre du hiatus uro-génital en moyenne de 2,78 mm. Pour le faisceau ilio-coccygien (Fig 5), le sommet s'abaissait de -3,95 mm et se déplaçait en dehors de 3,01 mm.

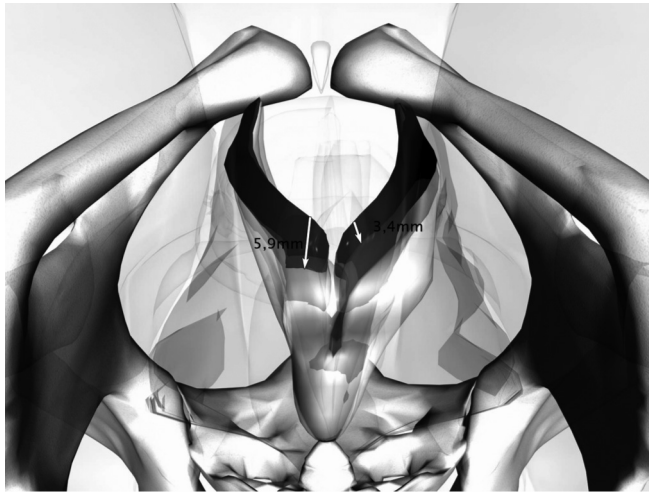


FIGURE 5. — Vue supérieure en reconstruction 3D du faisceau iliococcygien (sujet n° 2). La symphyse pubienne est vers le haut, le coccyx en bas. Le faisceau iliococcygien est représenté en trois positions: repos (noir), retenue (blanc) et poussée d'effort (translucide).le faisceau pubococcygien est aussi représenté médialement. Les flèches montrent le déplacement musculaire avec son amplitude en mm.

### Analyse des résultats graphiques

En position de repos : le faisceau pubo-coccygien limite le hiatus uro-génital, le faisceau ilio-coccygien présente une coupole témoignant des forces qui s'exercent sur lui à partir du tonus de repos qu'il présente.

Le muscle élévateur de l'anus en retenue : le faisceau pubo-coccygien était relâché, ce qui amenait un allongement du hiatus uro-génital. Le faisceau ilio-coccygien s'élevait.

Le muscle élévateur de l'anus en position de poussée : le faisceau pubo-coccygien était étiré, le hiatus uro-génital revenait à sa position de départ au repos. Le faisceau ilio-coccygien était étiré, le muscle s'aplatissait, le sommet de la coupole s'abaissait et se déplaçait latéralement.

Au niveau du sphincter anal, les fibres du sphincter strié de l'anus s'enchevêtraient avec celles du faisceau pubo-coccygien. Elles suivaient donc ces mouvements. Son extrémité antérieure délimitait la partie postérieure du hiatus uro-génital.

### Analyse des résultats morphométriques

Les résultats des mesures prises chez les trois sujets (tableau 1) montraient une faible déviation standard pour chaque valeur indiquant que la population était homogène et les mesures variaient très peu d'une position à une autre.

Population totale					
Position	Repos	Retenue	Poussée	moyenne	SD
<b>Iliococcygien</b>					
Largeur (mm)	94.5	90.8	96.4	93.2	4.3
Hauteur (mm)	31.2	36.1	35.0	34.1	7.1
Volume (cm <sup>3</sup> )	16.1	15.6	17.0	16.2	2.8
Surface (cm <sup>2</sup> )	120.7	123.2	126.0	123.3	23.1
<b>Pubococcygien</b>					
Largeur (mm)	45.6	42.9	44.9	44.5	6.3
Hauteur (mm)	44.9	45.8	47.9	46.2	2.0
Volume (cm <sup>3</sup> )	14.8	13.1	15.4	14.5	2.0
Surface (cm <sup>2</sup> )	66.0	64.2	70.0	66.7	0.8

TABLEAU 2. — Caractéristiques morphométriques des faisceaux ilio- et pubo-coccygien dans chacun des déplacements

Les faisceaux ilio et pubo-coccygiens montraient une conservation de leur volume (tableau 2). Le faisceau ilio-coccygien montrait une surface importante alors que le faisceau pubo-coccygien montrait une surface 1,85 fois plus faible. Le faisceau pubo-coccygien était deux fois plus large que le faisceau pubo-coccygien et il était moins haut.

## DISCUSSION

L'examen IRM est un examen de choix pour distinguer les petites structures musculaires anatomiques. C'est un examen non invasif, non irradiant et qui offre un meilleur contraste pour les tissus mous, comme les muscles.

Dans cette étude nous n'avons pas retenu les organes pelviens considérant que leur déplacement est la conséquence des déplacements musculaires.

Le contournage manuel est obligatoire, en effet, en raison des zones de flou qui entourent les muscles, le seuil de reconstruction automatique est impossible à déterminer de façon précise [15]. Mais le contournage manuel est long ; subjectif, il requiert une connaissance précise de l'anatomie et de la radio-anatomie.

Une fois les trois acquisitions (repos, retenue, poussée) réalisées, les superpositions informatiques en prenant le cadre osseux comme référence, permettent de comparer les changements dans la forme du muscle sans prendre en compte les déplacements pelviens [16].

Les études estimant la contraction musculaire mesurent en fait les conséquences de la contraction musculaire dans les mouvements des organes avec des lignes reliant les repères osseux comme référence [7, 11, 17, 18].

La reconstruction tri-dimensionnelle offre une compréhension idéale de la forme, de l'arrangement des structures et de leur rapport en les montrant dans tous les plans de l'espace.

Les sujets avaient une anatomie normale [7, 9, 15] et faisaient partie du groupe 1 selon la classification morphologique de l'étude de Singh [10]. Nous avons noté les différences de la forme du muscle ilio-coccygien par rapport à la description classique : il apparaissait comme un dôme sur les coupes IRM et sur les reconstructions [19], alors qu'il est classiquement décrit en entonnoir dans les traités classiques d'anatomie [5, 6]. Ce fait devrait être expliqué par les différences entre le tonus musculaire *in vivo* comparé à l'hypotonie musculaire cadavérique. L'aspect en dôme ne nous semble pas rendre complètement la dynamique du muscle élévateur de l'anus, car le sommet du dôme se déplace en fonction du type d'effort qu'il fournit, c'est pourquoi il nous a plus paru être comparable à une aile de mouette dont la courbure se déplace en fonction de la résistance qu'elle veut apporter.

Nous avons noté une variation d'épaisseur musculaire. Une étude par Hoyte [20] a montré que cette variation augmente avec les symptômes.

Le faisceau pubo-coccygien est en rapport direct avec les viscères pelviens : avec la vessie et le vagin, il contribue à former un hamac de soutien [21] ; avec la jonction ano-rectale, il joue un rôle important dans la continence anale [22]. Le faisceau ilio-coccygien par sa surface joue le rôle de support des organes internes, il se comporte surtout comme un amortisseur des pressions abdominales sur les viscères pelviens.

Dans cette étude préliminaire nous avons souhaité définir un référentiel anatomique normal pour des examens faits lors d'une incontinence urinaire d'effort, d'un prolapsus, avant et après accouchement.

Les résultats montrent de faibles modifications entre les différents états des sujets, diminution du hiatus de 4 mm par la contraction des faisceaux pubococcygiens, ascensions des faisceaux ilio-coccygiens de 5 mm ; de même en poussée les modifications ne sont que de 3 à 4 mm. On pourrait s'interroger sur les rôles de ces muscles en dehors d'un simple effet de plancher pelvien, la contraction ne semble pas être source de modifications significatives. Ceci est à rattacher à la structure physiologique de ces muscles qui sont des muscles dit de posture, muscles de faible contraction mais persistante dans le temps.

Les études morphométriques confirment la description graphique des résultats qualitatifs et permettent d'analyser la dynamique du muscle avec précision montrant des détails invisibles quand les structures sont analysées seulement sur des coupes 2D.

Les faisceaux musculaires étaient enchevêtrés, le critère d'épaisseur indique des contractions différentielles. L'anatomie classique différenciait de nombreux faisceaux par rapport à l'arc tendineux du fascia pelvien et en individualisant les terminaisons viscérales. Cet arc n'a pu être distingué sur les coupes coronales.



L'incontinence urinaire d'effort, le prolapsus surviennent essentiellement en position debout. Mais le décubitus est la seule façon de réaliser une IRM dans la majorité des cas. Des coupes en position debout seraient le meilleur témoin de la réalité clinique. Les modèles tridimensionnels à partir de coupes IRM peuvent être considérés comme une dissection virtuelle réalisée *in vivo*, néanmoins, la dissection anatomique rester le point de comparaison de référence pour les images qu'elles soient par IRM ou par scanner.

## CONCLUSION

Le tonus de base du muscle élévateur de l'anus lui donne une forme en dôme. Sa contraction réflexe contre la poussée abdominale permet la continence anale et urinaire. Le muscle élévateur de l'anus est plus qu'un diaphragme pelvien, il est un plancher pelvien dynamique. Ces points de support sur le cadre osseux permettent aux muscles élévateurs de l'anus de retenir les organes pelviens.

Sur les modèles reconstruits en 3D dynamique, il est établi une base des données de contraction tri-dimensionnelle des faisceaux pubo ilio-coccygiens. Ceci peut être utilisé comme une référence morphologique, dynamique et morphométrique pour l'analyse des pathologies musculaires lors des prolapsus et de l'incontinence. La reconstruction tri-dimensionnelle elle-même peut constituer un outil interactif et utile dans différents domaines comme l'enseignement, la dissection virtuelle. En raison d'une meilleure visualisation de ces structures, les simulations chirurgicales qui requièrent des modèles anatomiques réalistes peuvent bénéficier de ces techniques de reconstruction vectorielle 3D.

La reconstruction dynamique avec vidéo, de compréhension facile, peut être une bonne illustration pour les patients en rééducation soit post-opératoire, soit post-partum.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LOUSQUY R., COSTA P., DELMAS V., HAAB F. — États des lieux de l'épidémiologie des prolapsus génitaux, *Prog. Urol.*, 2009 Dec., 19 (13), 907-15.
- [2] YIOU R., COSTA P., HAAB F., DELMAS V. — Anatomie fonctionnelle du plancher pelvien, *Prog. Urol.*, 2009 Dec., 19(13), 916-25.
- [3] RAGNI E., HAAB F., DELMAS V., COSTA P. — Physiopathologie des prolapsus génito-urinaires. *Prog Urol.* 2009 Dec., 19(13), 926-31.
- [4] KEARNEY R., SAWHNEY R., DELANCEY J.O. — Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet. Gynecol.*, 2004 Jul., 104(1), 168-73. Review.
- [5] GODLEWSKI G., LEBORGNE J. — Le rectum et la fosse ilio-rectale. in JP Chevrel : Anatomie Clinique, Le tronc. Springer, Berlin, 1994, chap. 23 pp 367-388.

- [6] ROUVIÈRE H., DELMAS A. — Anatomie humaine, Paris, Masson, 2002, 15<sup>e</sup> édition, tome 2, Tronc, pp 677-9 et p. 680.
- [7] STROHBEHN K., ELLIS J.H., SROHBEHN J.A., DELANCEY J.O. — Magnetic resonance imaging of the levator ani with anatomic correlation. *Obstet. Gynecol.*, 1996, Feb., 87(2), 277-85.
- [8] SINGH K., REID W.M., BERGER L.A. — Magnetic resonance imaging of normal levator ani anatomy and function. *Obstet. Gynecol.*, 2002 Mar., 99(3), 433-8.
- [9] TUNN R., DELANCEY J.O., HOWARD D., ASHTON-MILLER J.A., QUINT L.E. — Anatomic variations in the levator ani muscle, endopelvic fascia, and urethra in nulliparas evaluated by magnetic resonance imaging. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003 Jan., 188(1), 116-21.
- [10] SINGH K., JAKAB M., REID W.M., BERGER L.A., Hoyte L. — Three-dimensional magnetic resonance imaging assessment of levator ani morphologic features in different grades of prolapse. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003 Apr., 188(4), 910-5.
- [11] MONNERIE-LACHAUD V., PAGES S., GUILLOT E., VEYRET C. — Apport de l'IRM du plancher pelvien dans l'analyse morphologique et fonctionnelle du muscle releveur en pré et postopératoire chez les patientes présentant un prolapsus génital. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, (Paris). 2001 Dec., 30(8), 753-60.
- [12] TUNN R., DELANCEY J.O., HOWARD D., THORP J.M., ASHTON-MILLER J.A., QUINT L.E. — MR imaging of levator ani muscle recovery following vaginal delivery. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 1999, 10(5), 300-7.
- [13] CONSTANTINOU C.E., HVISTENDAHL G., RYHAMMER A., NAGEL L.L., DJURHUUS J.C. — Determining the displacement of the pelvic floor and pelvic organs during voluntary contractions using magnetic resonance imaging in younger and older women. *BJU, Int.* 2002 Sep., 90(4), 408-14.
- [14] HSU Y., SUMMERS A., HUSSAIN H.K., GUIRE K.E., DELANCEY J.O. — Levator plate angle in women with pelvic organ prolapse compared to women with normal support using dynamic MR imaging. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006 May, 194(5), 1427-33.
- [15] FIELDING J.R., DUMANLI H., SCHREYER A.G., OKUDA S., GERING D.T., ZOU K.H., KIKINIS R., JOLESZ F.A. — MR-based three-dimensional modeling of the normal pelvic floor in women: quantification of muscle mass. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2000, Mar., 174(3), 657-60.
- [16] LEE S.L., HORKAEW P., CASPERSZ W., DARZI A., YANG G.Z. — Assessment of shape variation of the levator ani with optimal scan planning and statistical shape modeling. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 2005 Mar-Apr., 29(2), 154-62.
- [17] LIENEMANN A., FISCHER T. — Functional imaging of the pelvic floor. *Eur. J. Radiol.*, 2003 Aug., 47(2), 117-22.
- [18] LIENEMANN A., SPRENGER D., JANSSEN U., GROSCHE E., PELLENGAHR C., ANTHUBER C. — Assessment of pelvic organ descent by use of functional cine-MRI: which reference line should be used? *Neurourol. Urodyn.*, 2004, 23(1), 33-7.
- [19] HJARTARDÓTTIR S., NILSSON J., PETERSEN C., LINGMAN G. — The female pelvic floor: a dome-not a basin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997 Jul., 76(6), 567-71.
- [20] HOYTE L., JAKAB M., WARFIELD S.K., SHOTT S., FLESH G., FIELDING J.R. — Levator ani thickness variations in symptomatic and asymptomatic women using magnetic resonance-based 3-dimensional color mapping. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, Sep., 191(3), 856-61.
- [21] DELANCEY J.O. — Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994 Jun., 170(6), 1713-20.
- [22] GUO M., LI D. — Pelvic floor images: anatomy of the levator ani muscle. *Dis. Colon. Rectum*, 2007 Oct., 50(10), 1647-55.

## DISCUSSION

### M. Michel ARSAC

*La précision de la description en 3D du releveur de l'anus et de ses faisceaux permettra une analyse incomparable des troubles statiques et dynamiques. La position du faisceau pubococcygien au-dessous de la partie élévatrice contraire aux descriptions classiques a-t-elle été retrouvée sur plusieurs femmes ?*

L'IRM permet d'avoir une vision fasciculaire en particulier avec les machines de 3 Tesla et de réaliser du traçage ou « tracking » de fibres musculaires. Le faisceau pubococcygien a été ainsi pu être suivi et dissocié en de multiples fibres qui ont toutes en commun de s'insérer à la face postérieure du corps du pubis et de border l'hiatus urogénital. Parmi celles-ci, il est des fibres longitudinales tendues entre le pubis et le coccyx qui méritent la dénomination de pubococcygiennes et qui donnent leur nom à l'ensemble du faisceau ; ces fibres correspondent bien aux fibres décrites classiquement, elles se trouvent au dessus du faisceau iliococcygien. D'autres fibres se terminent sur le centre tendineux du périnée, dans le sphincter strié de l'anus (le fasceau pubo-anal) et enfin entourent l'angle anorectal ou cap anal (le faisceau puborectal), elles seraient situées, en imagerie, sous le faisceau iliococcygien.

### M. Emmanuel-Alain CABANIS

*Qu'en est-il de la variabilité, normale, inter-individuelle (élément prédictif et de prévention), chronologique intra-individuelle avec l'avance en âge, variabilité en épaisseur au repos et en contraction, voire en état pathologique (pathologie musculaire) ?*

Les données biométriques *in vivo* sur le muscle élévateur de l'anus commencent grâce à l'IRM à être mieux prises en compte. Elles sont indispensables pour l'étude des variabilités normales en particulier de leur amplitude physiologique. Nous avons retenu les valeurs chez nos sujets comme référence pour des études cliniques ; elles ont montré une certaine stabilité interindividuelle. Dans la littérature des mesures sur des images IRM ont été faites directement sur le muscle ou indirectement sur le hiatus urogénital. Elles montrent sur des femmes sans pathologies et nullipares une variabilité dans l'épaisseur et la largeur du faisceau pubococcygien, mais avec une plus grande stabilité au niveau du hiatus urogénital ; ceci mériterait un suivi à long terme après accouchement et/ou avec le vieillissement pour savoir si la dégradation fonctionnelle de la continence ou de la statique pelvienne est en relation avec l'inégalité musculaire observée initialement. Un autre point important, visible en IRM, est la désinsertion uni ou bilatérale sur le pubis du faisceau pubococcygien ; ce faisceau ne joue plus son rôle de fermeture du hiatus urogénital et donc son rôle de support des viscères pelviens. Cette désinsertion peut s'observer en relation avec une incontinence urinaire d'effort ou un prolapsus.

### M. Gilles CREPIN

*Au cours de l'accouchement, le muscle élévateur est très fortement sollicité par la tête fœtale et ses contractions du muscle assurent la poursuite de l'accouchement. A côté des multipares qui offrent un cadre de référence, avez-vous prévu des études chez les primipares ayant*

*accouché de fœtus de poids normaux, de gros fœtus, de celles qui ont accouché par forceps et par césarienne ?*

Lors d'un accouchement, le muscle élévateur de l'anوس voit ses fibres dilatées et étirées au maximum ; les études en IRM sur la position du centre tendineux du périnée montrent qu'il est en position « prolabée » immédiatement après l'accouchement et qu'il réascensionne avec un délai variable et différemment selon les femmes, ce qui fait penser à des récupérations individuelles différentes, mais il n'y avait pas d'information sur le poids du fœtus et les manœuvres éventuelles. Des études anatomiques en partenariat avec des maternités sont nécessaires pour définir les femmes à risque de troubles de la statique pelvienne liées au muscle élévateur de l'anوس. Compte tenu des variations individuelles, cette étude devrait pouvoir s'intégrer dans une observation prospective du muscle élévateur de l'anوس avant et après accouchement.

## COMMUNICATION

### La mort subite cardiaque : un défi scientifique majeur

MOTS-CLÉS : MORT SUBITE CARDIAQUE. FIBRILLATION VENTRICULAIRE. CARTOGRAPHIE ÉPICARDIQUE. DÉPISTAGE SYSTEMATIQUE

#### *Sudden cardiac death, a major scientific challenge*

KEY-WORDS (Index medicus) : DEATH, SUDDEN, CARDIAC. VENTRICULAR FIBRILLATION. EPICARDIAL MAPPIN. MASS SCREENING

Michel HAISSAGUERRE \*, Meleze HOCINI, Frédéric SACHER, Ashok SHAH

#### RÉSUMÉ

*La mort subite est responsable de la disparition de 350 000 individus adultes chaque année en Europe soit 1 000 par jour, équivalent à la mortalité cumulée des cancers les plus meurtriers (sein, poumon et colon-rectum). Cette hécatombe est malheureusement assimilée à une mort naturelle par 'crise' ou 'arrêt' cardiaque, voire une fatalité, sans conscience de son caractère évitable. En effet, la mort subite est dans 80 % des cas liée à un emballement extrême du rythme cardiaque, littéralement une tornade électrique appelée fibrillation ventriculaire, engendrée par des foyers ectopiques ultra rapides, ou la propagation d'ondes chaotiques. Cette arythmie foudroyante peut être liée à un infarctus mais frappe majoritairement des individus au cœur intact ou peu altéré, conférant un caractère 'illégitime' à ces décès. Des anomalies génétiques affectant les canaux ioniques, micro-générateurs électriques à la surface des cellules, sont présentes dans 10 % des cas. Les fibrillations ventriculaires entraînent le décès instantané de l'individu en l'absence de massage cardiaque et de choc électrique délivré par un défibrillateur. Le défibrillateur implantable a constitué une innovation majeure mais reste cependant une solution palliative. Les cellules-sources générant les impulsions déclenchantes (étincelles) ont pour origine le tissu de Purkinje soit une fraction infime (2 %) de la masse cardiaque. Leur responsabilité prouvée par thermo ablation locale éliminant l'arythmie, permet d'identifier une nouvelle cible pharmacologique pour le traitement. L'identification des sujets vulnérables est la condition indispensable à la prévention des morts subites. Elle a pour postulat la préexistence d'une dysharmonie sous jacente des forces/champs électriques, qui à un seuil critique, provoquera la tornade*

\* Electrophysiologie cardiaque — Hôpital du Haut Levêque — 33604 PESSAC,  
e-mail : michel.haissaguerre@chu-bordeaux.fr

Tirés à part : Professeur Michel HAISSAGUERRE, même adresse  
Article reçu et accepté le 28 juin 2010

*électrique. La mise en évidence de cette dysharmonie repose notamment sur la conception de systèmes de cartographie individuelle à haute résolution, par imagerie fonctionnelle ou traitement extrême des signaux électriques cardiaques. Ces progrès nécessitent une recherche interdisciplinaire alliant les techniques d'imagerie et électrophysiologie, l'analyse mathématique des signaux, et la modélisation-simulation des multiples paramètres présents. Elle constitue un défi scientifique majeur par la complexité et la dynamique des phénomènes et leur spécificité individuelle.*

## **SUMMARY**

*Sudden death is responsible for 350 000 deaths each year in Europe, or 1000 deaths each day, equivalent to the combined mortality from the most lethal cancers (breast, lung and colorectal). Unfortunately, sudden death is widely considered to be " natural ", being due to unknown but critical cardiac disorders leading to sudden arrest of cardiac activity. Awareness of its potential preventability is inadequate. Indeed, 80 % of cases of sudden death are associated with extremely rapid heartbeats, an " electric tornado " called ventricular fibrillation, caused by ultrarapid firing of ectopic foci or chaotic wave propagation. This arrhythmia strikes like lightning. Although it can be associated with myocardial infarction, most victims have structurally normal or slightly altered hearts. The cells which cause this ultrarapid firing originate from the Purkinje system, which constitutes just a fraction (2 %) of total cardiac mass. This is borne out by the fact that the risk of fatal arrhythmic events can be reduced by focal thermoablation. What is most important is to identify subjects at risk of such events. It has been suggested that there exists an unidentified subclinical electrical disharmony, which converts into a tornado of ultimately fatal clinical events at a certain threshold level. High-resolution bioelectrical cardiac mapping, functional imaging, and treatment of electrical field disorders are major scientific challenges given their complexity, intraindividual dynamics and interindividual variability.*

## **INTRODUCTION**

La mort subite est définie par l'OMS comme une mort naturelle, marquée par une perte brutale de conscience, dont la survenue est inattendue et se manifeste moins d'une heure après l'apparition d'éventuels symptômes.

Elle constitue un fléau méconnu du public en dépit des milliers de victimes. Sa survenue brutale et souvent sans signes prémonitoires sont les obstacles majeurs à l'amélioration de cette pathologie. Enfin les efforts de recherche qui lui sont dévolus sont insuffisants eu égard à son incidence et gravité, alors même que les moyens méthodologiques permettant l'exploration actuelle de la bioélectricité cardiaque sont extrêmement performants.

## **PRÉVALENCE**

Chaque année près de 350 000 adultes meurent subitement en Europe soit 1 000 personnes par jour [1, 2]. Cette mortalité est égale à la mortalité cumulée des cancers

les plus meurtriers — sein, poumon et colon-rectum — et du SIDA. La mort subite reste la cause médicale la plus commune de décès aux États-Unis. Sa contribution relative à la mortalité cardiaque a peu changé dans les vingt dernières années en dépit d'améliorations majeures dans les moyens de reperfusion coronaire, la réduction de la taille des infarctus et les nouvelles médications comme les bêtabloqueurs, les antagonistes de l'angiotensine ou de l'aldostérone, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [3].

En France, 50 000 personnes meurent subitement chaque année. L'âge moyen au décès est de 65 ans, de sorte qu'une moitié des morts subites survient chez des sujets en âge d'activité professionnelle. 80 % des décès surviennent à domicile ce qui réduit considérablement les chances de ressuscitation par rapport à l'événement survenant en milieu public. La mort subite frappe des sujets au repos ou pendant leur sommeil dans 44 % des cas, pendant un effort dans 15 % des cas, pendant des activités quotidiennes banales dans 37 % des cas, sur le lieu de travail dans 2 % des cas.

Enfin, la mort subite survient sur un terrain de sport dans 1 % des cas, affectant environ 500 sportifs chaque année en France. Son incidence est environ deux fois plus fréquente que chez l'adulte non sportif mais l'impact sur les esprits est bien plus marqué par la diffusion télévisuelle des événements permise par la présence fréquente de caméras.

De même, la mort subite du nourrisson n'affecte qu'un nombre réduit de sujets, environ 400 par an en France. Ce phénomène dont les causes sont très différentes de la mort subite de l'adulte, est aussi beaucoup plus présent dans l'esprit du public en raison de son exposition médiatique.

### **Rythme cardiaque associé à la mort subite**

À partir de 1985, les patients vus en cardiologie ont pu être équipés d'appareil enregistrant l'électrocardiogramme pendant une à plusieurs journées. Parmi les millions de patients porteurs d'un tel équipement, certains sont décédés subitement permettant de reconstituer l'événement terminal en interrogeant la mémoire des appareils. La figure 1 montre deux exemples d'activité électrique caricaturalement opposée au moment d'une mort subite, arrêt cardiaque ou fibrillation ventriculaire. L'arrêt véritable de l'activité électrique n'est observé que dans 24 % des cas et le plus souvent la cause en est extracardiaque (hémorragie cérébrale, rupture d'anévrisme...).

Dans 76 % des cas la mort subite est liée à un emballement cardiaque exceptionnellement rapide, tachycardie ou fibrillation ventriculaire, analogue à une tornade électrique ; en contradiction avec le terme d'arrêt cardiaque admis en synonyme de mort subite. La fibrillation ventriculaire est la plus extrême des urgences médicales. La rapidité du rythme ne permet pas au muscle cardiaque de se remplir ou contracter efficacement. Il en résulte un effondrement du débit cardiaque et de l'irrigation

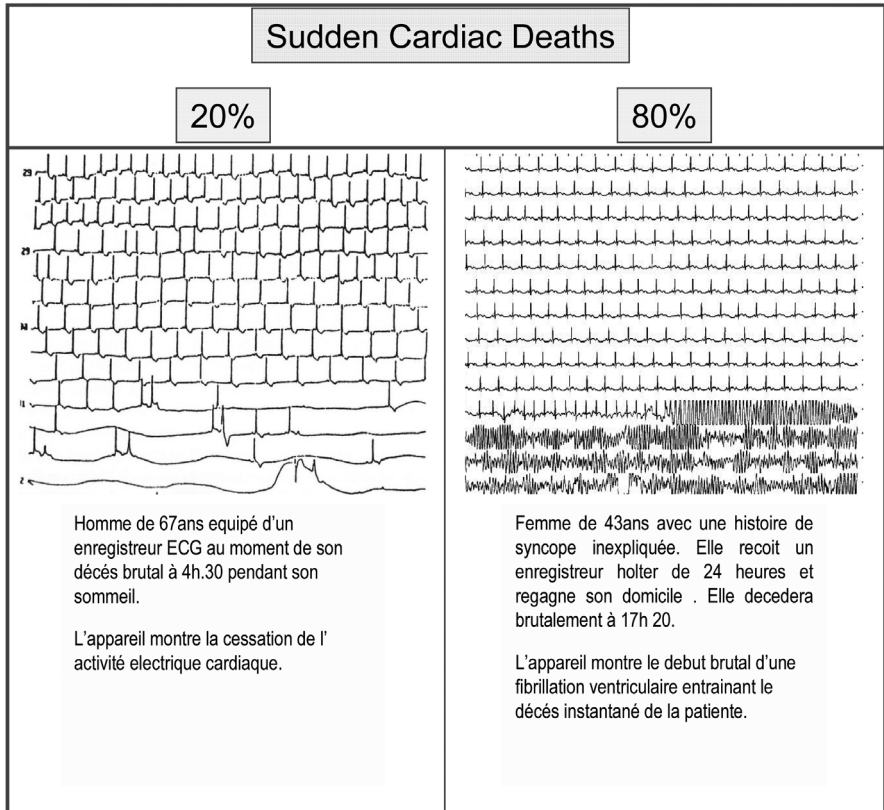


FIG. 1.

cérébrale entraînant la perte de connaissance immédiate. La survie des patients dépendra tout d'abord de la pratique immédiate d'un massage cardiaque pour restaurer un débit sanguin et une oxygénation cérébrale, puis d'un choc électrique appliqué sur le thorax qui rétablira un rythme normal [4]. Ces deux conditions restent difficiles à obtenir car la victime peut être seule au moment de l'accident, car les témoins ont une éducation insuffisante en matière de secourisme, car l'arrivée d'un défibrillateur est tardive. Le taux de survie en Europe reste ainsi de 2 %. Des taux de survies entre 20 et 30 % sont rapportés dans certaines villes (Seattle) ayant des équipes en alerte permanente et des réseaux routiers spécifiquement dédiés aux véhicules sanitaires.

### Mécanismes des fibrillations ventriculaires

Deux mécanismes fondamentaux expliquent la genèse des arythmies : des foyers naissant d'une source ectopique ou des circuits liés à une propagation aberrante des



influx. Ces deux mécanismes peuvent s'illustrer de la manière suivante: un foyer produit des ondes électriques centrifuges semblables à la pierre jetée dans un plan d'eau ; un circuit s'apparente à un tourbillon qui peut être fixe ou mobile [5-8].

Les foyers sont un mécanisme peu commun de fibrillation car leur capacité de décharge ('automatisme' anormal ou 'activité déclenchée'[9]), est limitée dans le temps. Les circuits sont considérés comme le mécanisme principal des fibrillations ventriculaires car le tourbillon une fois constitué, parvient à se perpétuer soit en se mouvant en permanence vers les régions les plus favorablement excitables, soit en se multipliant en plusieurs ondelettes-filles.

Le mécanisme des circuits est tributaire de l'architecture tissulaire et des caractéristiques électriques propres des cellules. Les anomalies touchant ces deux composantes sont le plus souvent associées en pathologie humaine mais chaque mécanisme élémentaire apparaît quand prédomine le désordre de l'architecture myocardique ou a contrario que l'anatomie soit normale mais les cellules fonctionnellement instables. Ainsi une cicatrice anatomique d'infarctus ou de cardiomyopathie peut constituer à elle seule soit l'élément central d'un mouvement circulaire (tachycardie) soit l'ancrage latéral d'un mouvement tourbillonnaire (fibrillation) comme cela a été montré respectivement sur des cœurs humains *in vivo* ou explantés. Dans les situations où le cœur est anatomiquement sain, c'est la disparité des propriétés cellulaires électriques (dépoliarisation ou repolarisation) qui constituera le substrat de la mort subite. Physiologiquement les potentiels d'action sont inégaux à l'intérieur du muscle cardiaque en raison de canaux ioniques de concentration ou répartition différente. Cette disparité physiologique peut s'amplifier et atteindre un seuil critique où le 'gradient' électrique entre des cellules en phase opposé vont engendrer des forces électriques dans un espace limité. Spécifiquement les cellules repolarisées seront réactivées par les cellules voisines normales entraînant une réentrée puis un tourbillon ultrarapide (figure). Un tel phénomène a été montré sur

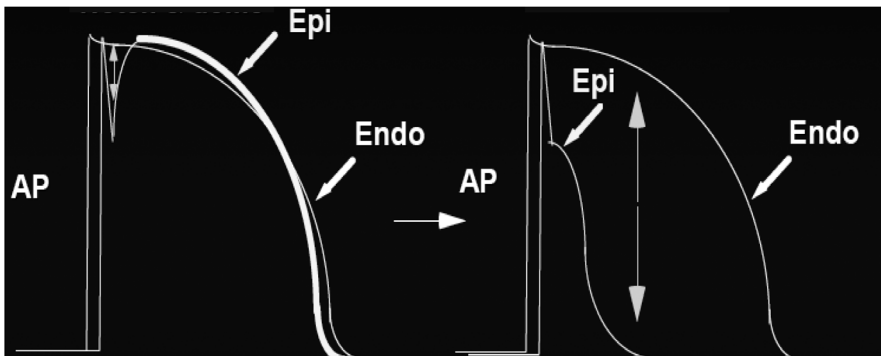
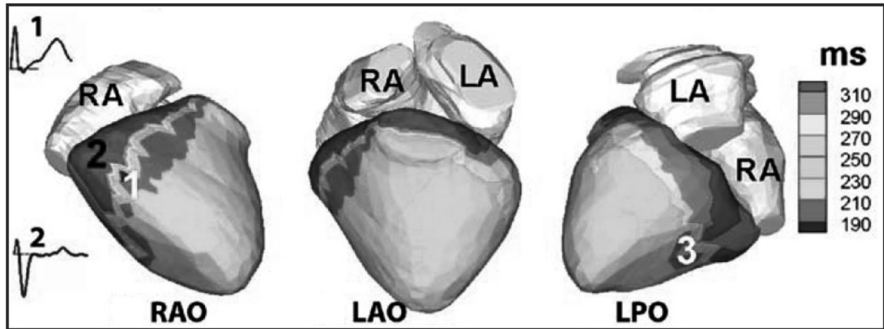


FIG. 2. — À gauche, potentiel d'action épicaudique physiologiquement plus court que le potentiel endocaudique. La flèche verte indique l'effet repolarisant des courants précoces notamment Ito. À droite le courant repolarisant précoce a atteint un seuil critique qui raccourcit brutalement le potentiel d'action épicaudique. Il en résulte la coexistence de potentiels courts et longs propices à un 'court-circuit' local, pouvant générer une fibrillation ventriculaire.

## Dispersion de la repolarisation ventriculaire (ARI) chez un sujet survivant de mort subite



ARI (sites 1 and 3) = 190 ms

ARI (site 2) = 310 ms

Dispersion entre les sites 1 and 2 = 120 ms/cm

(Normal = 4.5 to 11.3 ms/cm)

FIG. 3.

un plan purement théorique (simulation) puis observé en cartographie optique sur des tissus animaux ou humains. Ces différents mécanismes font l'objet de nombreuses études à la fois théoriques et expérimentales pour préciser les mécanismes ioniques et moléculaires de l'excitabilité de chaque cellule et de la propagation intercellulaire des potentiels.

### Genèse des fibrillations ventriculaires chez l'homme

Les patients qui survivent à une fibrillation ventriculaire reçoivent un défibrillateur implantable qui permet de traiter de nouveaux épisodes. Certains de ces patients seront donc victimes de multiples épisodes (chocs répétés du défibrillateur), ce qui les conduit à des hospitalisations pour envisager une thérapie. Chez de tels patients, notre équipe a pu rapporter les premières cartographies chez l'homme de l'initiation des fibrillations ventriculaires [10]. La cartographie est très délicate en raison d'une fenêtre d'exploration limitée à quelques secondes avant la perte de connaissance du patient (qui impose sa défibrillation immédiate).

Dans la majorité des cas, les fibrillations ventriculaires sont initiées par des impulsions générées par le tissu de Purkinje. Ce tissu ne constitue que 2 % de la masse ventriculaire mais ses cellules peuvent délivrer des impulsions dont la fréquence instantanée de 300-400 /min, engendre instantanément le chaos électrique. Le rôle déclenchant des cellules de Purkinje a pu être confirmé dans une grande variété de substrats physiopathologiques allant des cœurs sains à des cœurs extrêmement

altérés par infarctus ou cardiomyopathie. La preuve de leur responsabilité a pu être apportée par une destruction localisée (ondes de radiofréquence) qui fait disparaître les arythmies, ceci étant formellement authentifiée par la mémoire des défibrillateurs. La responsabilité des cellules de Purkinje dans les fibrillations ventriculaires a pu être aussi affirmée chez l'animal. Ainsi chez le chien l'ablation chimique du tissu de Purkinje entraîne une interruption spontanée (!) des arythmies induites. Les cellules de Purkinje ont des propriétés ioniques, conductrices et moléculaires distinctes. Il existe des peptides spécifiques à ce tissu (Contactin-2 par exemple) qui pourraient permettre la mise au point de traitements pharmacologiques ciblés.

### **La reconnaissance des sujets à risque est un défi scientifique majeur**

Les morts subites par fibrillation ventriculaire peuvent être liées à un *infarctus aigu* par occlusion d'une artère coronaire (40 % dans l'étude de Paris-Cochin). Ces patients ont souvent une douleur prémonitoire qui permet l'appel plus précoce des secours et une meilleure survie. Leur prévention est aussi distincte basé sur l'éviction des facteurs de risque connus : tabagisme, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, faible activité physique.

De même, les patients ayant une *cardiopathie avancée* (infarctus ancien, cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, dysplasie graisseuse ...) sont à plus haut risque de mort subite. De nombreux critères anatomiques ou électriques ont été évalués dans le but d'améliorer la prédiction du risque. Il en est ainsi du nombre d'extrasystoles ventriculaires, des variations de la repolarisation en durée ou morphologie, de l'influence du système neurovégétatif sur la variabilité de fréquence, de micromodifications de l'ECG par analyse statistique ou amplification-moyennage [1]. L'intérêt initial pour ces critères a été déçu par des études ultérieures. Les recommandations scientifiques n'acceptent actuellement qu'un seul critère qui est la fraction d'éjection du ventricule gauche ; une valeur inférieure à 35 % indique une altération importante de la contraction cardiaque qui désigne un groupe à plus haut risque, d'environ 10 % de mort subite. Ce critère est 'rudimentaire' car n'impliquant aucune variable électrique et décevant à la fois en terme de sensibilité et de spécificité. Il est donc nécessaire de traiter par un défibrillateur préventif tous les patients exposés pour sauver un dixième d'entre eux. Le coût très élevé de ces appareils –15 000 euros– et leur suivi représente une charge financière énorme pour la société.

Quantitativement, le plus grand nombre de morts subites frappera cependant *des individus au cœur intact ou peu altéré* pour lequel le risque ne peut être reconnu avant l'événement. L'identification de ce risque léthal à fin de dépistage et prévention constitue un défi scientifique majeur. Le grand nombre de patients avec cardiopathie peu évoluée figure dans ce cadre. Les facteurs anatomiques ou électriques qui identifieraient la minorité des patients à risque restent méconnus.

Une anomalie génétique affectant les canaux électriques membranaires est responsable de la plupart des morts subites survenant avant 35 ans [11-19]. Ces syndromes souvent familiaux sont nommés par l'altération qu'elle provoque sur l'électrocar-

diogramme : QT long, QT court, Brugada, repolarisation précoce. Il est estimé qu'environ 10 % des morts subites ont une mutation affectant un canal ionique ou une protéine du métabolisme calcique). Il existe probablement d'autres gènes de susceptibilité et certainement une multi génicité comme dans les autres pathologies. Il y a ainsi plus de 70 gènes codant pour le canal potassique. Plusieurs études explorant le génome entier sont en cours pour rechercher d'autres marqueurs de prédisposition génétique. Des drogues pharmacologiques inhibant des canaux ioniques spécifiques sont utilisées en cardiologie pour révéler des altérations infra-cliniques notamment dans le cadre des bilans de mort subite familiale [16].

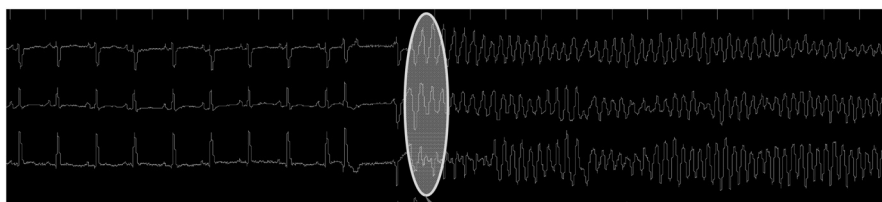
Plusieurs éléments cliniques sont à rechercher chez les sujets à risque de mort subite : les antécédents de mort subite chez les parents, et les syncopes. Dans une enquête prospective parisienne de 7 000 hommes suivis plus de 25 ans, les sujets dont l'un des parents avait fait une mort subite ont présenté deux fois plus de morts subites. Les hommes dont les deux parents étaient décédés subitement ont présenté neuf fois plus de morts subites au cours du suivi. De plus, il a été montré une corrélation positive des âges, c'est-à-dire que les hommes décédaient de mort subite à peu près aux mêmes âges que leurs parents. Les syncopes suspectes d'un trouble cardiaque grave ont pour spécificités de survenir sans aucun prodrome (qui permettrait de se prémunir d'une chute) et d'avoir un caractère vulnérant.

### **Avancées/espoirs dans la prédiction**

L'effort de recherche en France (ou en Europe) est relativement modeste à l'égard du nombre considérable de victimes et aux possibilités qu'offrirait les outils scientifiques actuels [20, 21]. Certaines disciplines telles les mathématiques ou la simulation numérique sont des domaines d'excellence de notre pays mais sont peu appliquées à l'étude de la bioélectricité cardiaque. Des techniques majeures d'investigation comme les potentiels optiques, ou la cartographie organe entier ne sont pas encore disponibles.

Les études qui permettraient l'identification des sujets à risque doivent tout d'abord mieux élucider les phénomènes électriques sur différents modèles animaux et cardiopathies humains. Elles doivent ensuite permettre une exploration extrêmement fine de la structure anatomique et/ou fonctionnelle des ventricules, ses caractéristiques propres à l'arythmogènes en utilisant des méthodes de modélisation-simulation.

Les techniques d'imagerie par RMN ou PET Scan sont la voie principale d'exploration de l'architecture myocardique dans les cœurs altérés. Dans les cœurs sains, les recherches génétiques sur génome entier se poursuivent pour identifier des marqueurs de vulnérabilité. Le 'phénotype' électrique quant à lui, s'exprime par les signaux de l'électrocardiogramme. Ceux-ci cependant ne représentent que 30 % de " l'énergie " électrique générée par le cœur et nous avons de grands espoirs que de meilleures techniques d'extraction des signaux par les outils biophysiques et mathématiques devraient considérablement amplifier la valeur de cette information. Notre équipe a ainsi rapporté en 2009 qu'un tiers des morts subites inexplicées



Impulsions des cellules de Purkinje initiatiant une fibrillation ventriculaire mortelle

FIG. 4.

présentaient un signe électrocardiographique mineur (repolarisation précoce) qui s'amplifiait dans les minutes précédant l'éclosion des fibrillations ventriculaires [19, 22-24). Une exploration fine du signal électrique pourrait déceler une plus grande incidence de telle anomalie électrique, comme le montre la figure 3 illustrant un patient resuscité d'une mort subite sur cœur sain. Le champ électrique étudié à très haute résolution par un appareil-prototype, montre des disparités de propriétés sur des zones contigües qui sont susceptibles de provoquer des 'courts-circuits' générateurs de l'événement.

## CONCLUSION

La mort subite est due dans la majorité des cas à un emballement brutal et extrême du rythme cardiaque appelé fibrillation ventriculaire, et minoritairement à un arrêt véritable de l'activité cardiaque. Cette affection constitue la plus extrême des urgences médicales entraînant un décès instantané en l'absence de massage cardiaque et défibrillation électrique.

Il ne s'agit pas d'une mort naturelle ni d'une fatalité mais d'une pathologie électrique générée par des sources identifiées, provenant d'une part infime de la masse myocardique. Ces cellules-sources ont des propriétés moléculaires spécifiques qui permettraient des thérapeutiques ciblées.

L'identification des sujets menacés reste le problème majeur en raison de la faible fréquence des signes prémonitoires (syncopes, antécédents familiaux) et de l'insuffisance des critères actuels de prédiction. La cartographie fine du champ électrique cardiaque, à la recherche de zones de dynamique divergente, est une voie prometteuse qui requiert des innovations méthodologiques majeures dans le traitement du signal ou l'imagerie fonctionnelle. Si le cœur est anatomiquement altéré, l'imagerie à haute résolution de l'architecture myocardique pourrait apporter des critères additionnels. Les outils scientifiques d'exploration de la bioélectricité cardiaque offrent de réelles possibilités mais il n'existe pas de structure de recherche convergeant les disciplines nécessaires.

En raison du nombre considérable de victimes, des progrès même modestes dans le diagnostic et la thérapie des fibrillations ventriculaires, se traduiraient par un grand nombre de vies épargnées.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ZIPES D.P., CAMM A.J., BORGREFFE M. *et al.* — Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden death — executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, 1064-1108.
- [2] CORRADO D., BASSO C., THIENE G. — Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovascular. Res.*, 2001, 50, 399-408.
- [3] BUXTON A.E. — Implantable Loop Recorder in Survivors of Acute Myocardial Infarction: A Glimpse of Reality? *Circulation*, 2010, 122, 1255-1257.
- [4] MARENCO J.P., WANG P.J., LINK M.S. *et al.* — Improving survival from sudden cardiac arrest: the role of the automated external defibrillator. *JAMA*, 2001, 7, 285(9), 1193-200.
- [5] GRAY R.A., JALIFE J., PANFILOV A.V. *et al.* — Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*, 1995, 270, 1222-25.
- [6] JANSE M.J., KLEBER A.G., CAPPUCI A. *et al.* — Electrophysiological basis for arrhythmias caused by acute ischemia. Role of the subendocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1986, 18, 339-55.
- [7] JALIFE J. — Ventricular Fibrillation: Mechanisms of initiation and maintenance. *Ann. Rev. Physiol.*, 2000, 62, 25-50.
- [8] CHEN P.S. — Electrode mapping of ventricular fibrillation. In *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*, ed DP Zipes, J Jalife, 2000 pp 395-404. WB Saunders, Philadelphia, USA.
- [9] FRIEDMAN P.L., STEWART J.R., WIT A.L. — Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.*, 1973, 33, 612-26.
- [10] HAISSAGUERRE M., SHODA A., JAIS P. *et al.* — Mapping and Ablation of Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation*, 2002, 106, 962-967.
- [11] MOSS A.J., SCHWARTZ P.J., CRAMPTON R.S., LOCATI E., CARLEEN A. — The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation*, 1985, 71, 17-21.
- [12] BRUGADA J., BRUGADA R., BRUGADA P. — Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 1998, 97, 457-60.
- [13] LEENHARDT A., GLASER E., BURGUERA M., NURNBERG M., MAISON-BLANCHE P., COUMEL P. — Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 1994, 89, 206-215.
- [14] GUSSAK I., BRUGADA P., BRUGADA J., WRIGHT R.S., KOPECKY S.L., CHAITMAN B.R., BJERREGAARD P. — Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome. *Cardiology*, 2000, 94, 99-102.
- [15] GAITA F., GIUSTETTO C., BIANCHI F., WOLPERT C., SCHIMPF R., RICCARDI R., GROSSI S., RICHIARDI E., BORGREFFE M., SHORT Q.T. — Syndrome ; A familial cause of sudden death. *Circulation* 2003, 108, 965-70.
- [16] ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BORGREFFE M., BRUGADA J., BRUGADA R., CORRADO D., GUSSAK I., LEMAREC H., NADEMANEE K., RIERA A.R.P., SHIMIZU W., SCHULZE-BAHR E., TAN H., WILDE A. — Brugada syndrome ; report of the second consensus conference. *Circulation* 2005, 111, 659-670.
- [17] POTET F., MABO P., LECOQ G., PROBST V., SCHOTT J.J., AIRAUD F., GUIHARD G., DAUBERT J.C., ESCANDE D., LE MAREC H. — Novel Brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003, 14, 200-203.

- [18] MEHTA M., JAIN A.C., MEHTA A. — Early repolarization. *Clin. Cardiol.*, 1999, 22, 59-65.
- [19] HAISSAGUERRE M., DERVAL N., SACHER F. *et al.* — Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 2016-23.
- [20] RUDY Y. — Systems Approach to Understanding Electromechanical Activity in the Human Heart: A National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop Summary. *Circulation*, 2008, 118, 1202-1211.
- [21] GIMA K., RUDY Y. — Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study. *Circ. Res.*, 2002, 90, 889-896.
- [22] YAN G.X., ANTZELEVITCH C. — Cellular basis for the electrocardiographic *J. wave*. *Circ. Res.*, 1990, 93, 372-9.
- [23] NABAUER M., BEUCKELMANN D.J., UBERFUHR P., STEINBECK G. — Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation*, 1994.
- [24] BAUER A., BECKER R., DREYHAUPT J., VOSS F., KRAFT P., KELEMENK, SENGENS-BECKER J.C., KATUS H.A., SCHOELS W. — Role of KATP channels in repetitive induction of ventricular fibrillation. *Europace* 2007, 9, 154-161.

## DISCUSSION

### M. Iradg GANDJBAKHCH

*Les techniques modernes d'enregistrement externes que vous proposez, ont-elles remplacé l'électro physiologie endocavitaire ?*

L'électrophysiologie par voie externe a pour objectif de saisir toute l'énergie électrique qui est initialement générée par l'activité cardiaque. Il y a en effet une atténuation considérable du signal cardiaque, de l'ordre de 70 % pendant sa traversée thoracique. Des techniques mathématiques sophistiquées de traitement du signal enregistré sur la poitrine devraient nous permettre de reconstruire les potentiels et les champs électriques initialement émis (le problème inverse, en langage mathématique).

### M. Yves GROSGOGEAT

*Peut-on assimiler les phénomènes de la torsade de pointes au mécanisme de la fibrillation ventriculaire que vous décrivez ? Quel mode de travail avez-vous pendant la procédure d'ablation qui peut durer plusieurs heures : travail en binôme ? La procédure a-t-elle une durée limite ?*

La torsade de pointes est une variété de fibrillation ventriculaire qui survient dans le cadre nosologique des syndromes du QT long. Le QT long indique par définition que la repolarisation est très prolongée, en raison de mutations génétiques affectant les canaux potassiques et parfois le canal sodique ou en raison de facteurs acquis notamment l'influence d'une variété de drogues pharmaceutiques. A l'exception de ce terrain particulier, la torsade de pointes partage les mécanismes fondamentaux des fibrillations ventriculaires faisant intervenir les cellules de Purkinje comme élément initiateur (mais pas exclusivement) et des réentrées dans le myocarde. Vous soulignez, à juste raison, la

charge de travail considérable et parfois exténuante de certaines procédures d'ablations. La limite dépend de l'état du patient et des conditions hémodynamiques. Quant à nous, il arrive souvent que nous nous relayons pour les différentes étapes de cartographie ou ablation.

**M. Jean-Paul BOUNHOURE**

*L'individualisation de zones arythmogènes servant de substrat aux fibrillations « ventriculaires » est possible pour des spécialistes électrophysiologistes très compétents comme vous-même. Dans votre expérience combien de fois avez-vous pu isoler, traiter et faire l'ablation de ces cellules ?*

Notre expérience de l'ablation des cellules initiatrices des fibrillations ventriculaires est considérée, sans prétention aucune, comme la plus importante du monde. Environ 80 patients maintenant, quand les autres équipes rapportent des séries de 3 à 12 patients. Nous avons rapporté le suivi à long terme des patients ayant un recul de cinq années au moins : l'interrogation des défibrillateurs apporte la preuve d'une efficacité thérapeutique dans 85 % des cas.

**M. Christian NEZELOF**

*En tant que pathologiste, l'autopsie des sujets décédés de mort subite ne montre aucune lésion, malgré une étude scrupuleuse, confirmant les cœurs « intrinsèquement normaux » que vous avez signalés. Et d'autre part, pourquoi les cellules de Purkinje échappent à la nécrose, en cas d'infarctus ?*

Les études anatomopathologiques montrent 10 à 15 % de cœurs intrinsèquement normaux après mort subite. L'étude la plus ample a été rapportée par nos amis lyonnais Loire et Brion sur plus de mille sujets. Vous savez que l'on pratique actuellement des 'autopsies moléculaires' lorsque l'autopsie ne montre aucune lésion. Il est recherché des mutations génétiques affectant les canaux ioniques. On retrouve ainsi jusqu'à 30 % de mutations chez les femmes décédées de manière inexplicée et seulement 4 % dans le cas des hommes. Cette divergence est retrouvée dans quatre études différentes. Les cellules de Purkinje échappent à la nécrose car leur disposition, très superficielle, dans l'endocarde, leur permet d'absorber l'oxygène sanguin ; comme les poissons rouges dans un bocal, si j'ose dire. La survie des cellules de Purkinje au milieu même d'un infarctus massif est attestée aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

**M. André VACHERON**

*Vous avez évoqué le rôle des canaux ioniques notamment potassiques dans la genèse des arythmies ventriculaires. Qu'en est-il du rôle des canaux sodiques dont on a dit qu'ils pourraient être bloqués par les acides gras omega3 qui réduisent le risque de morts subites après infarctus myocardiique ? (Etudes Gissi)*

Les canaux sodiques interviennent dans certaines formes génétiques de mort subite (syndrome de Brugada et long QT 3). Je n'ai pas de connaissance précise sur l'effet des omégas 3 sur les canaux sodiques. Quant à leur impact sur la mortalité post infarctus, je crois que persistent de nombreuses incertitudes. Néanmoins, les poissons gras restent une alimentation favorable contre l'athérosclérose que l'on peut recommander.



**M. Patrice QUENEAU**

*J'ai vécu plusieurs tragédies par mort subite parmi mes proches : que conseillez-vous chez les trois fils d'un de mes amis victime d'une mort subite à 50 ans après son jogging ? La mort a été la même pour son frère et son père décédés au même âge, dans des circonstances à peu près comparables ? A noter que mon ami, son frère et son père étaient des sportifs amateurs habituels et que les efforts physiques qui avaient prélué à leur mort subite, étaient des efforts pour eux, habituels.*

Triste histoire en effet. La survenue de morts subites à l'effort est statistiquement inhabituelle, la plupart des décès survenant au repos ou dans des circonstances normales de la vie quotidienne. Ces trois décès à l'effort suggèrent clairement des causes particulières. On peut probablement exclure une maladie coronarienne c'est-à-dire un infarctus dans les trois tragédies que vous mentionnez, car il y aurait eu des signes avant coureurs et des facteurs de risque significatifs. Il est hautement probable qu'existe des arythmies spécifiquement liées aux catécholamines, par exemple syndrome du QT long, ou TV catécholergique ou certaines cardiomyopathies. Ces pathologies ont l'avantage d'être détectables avec une haute sensibilité et spécificité des investigations actuelles. Je conseillerai aux enfants de pratiquer épreuves d'effort, échographie et bilan génétique. En cas de doute persistant, une perfusion de catécholamines et une IRM pourront être effectuées. Notre équipe est à leur disposition s'ils le souhaitent.

**M. Jacques BATTIN**

*La modestie de Michel Haissaguerre l'a empêché de dire qu'il était l'équipe cardiologique de France la plus primée, le prix lourd Jeantet de Genève en avril 2010 qui récompense pour la première fois un clinicien après des prix Nobel, le prix de l'Institut tout dernièrement. Il a aussi l'aval des autorités universitaires et régionales pour constituer un centre de recherche des arythmies. Est-il au stade de la recherche des équipes constituant ?*

Merci pour le compliment. Effectivement, nous souhaitons créer une importante structure de recherche dévolue aux arythmies cardiaques et à la mort subite. L'idée est de recruter les spécificités scientifiques absentes de notre pays et de les associer aux équipes de cardiologie, d'imagerie et de sciences numériques déjà présentes à Bordeaux. Cette structure porterait le nom d'Institut de Rythmologie et Modélisation Cardiaque LYRIC. Cette convergence de compétences en cartographie, biophysique, mathématique et imagerie serait unique en Europe et au-delà. Elle aurait à notre avis le potentiel de répondre aux défis majeurs que posent les maladies électriques cardiaques et leur impact sur la mortalité : l'identification des sujets menacés de mort subite, les cibles moléculaires dans les fibrillations, ou la thérapie électrique de l'insuffisance cardiaque. Nous avons eu des réponses très favorables de scientifiques étrangers dans l'hypothèse où le budget nous serait accordé dans le cadre des instituts hospitalo-universitaires. La soumission du projet est fixée au début novembre.



## COMMUNICATION

### **Arythmies ventriculaires, mort subite et insuffisance cardiaque**

MOTS-CLÉS : TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE. DÉFAILLANCE CARDIAQUE. MORT SUBITE CARDIAQUE

### *Ventricular arrhythmias, sudden death and heart failure*

KEY-WORDS (Index medicus) : ARRYTHMIAS, CARDIAC. HEART FAILURE

Jean Paul BOUNHOURE \*, Michel GALINIER \*\*, Serge BOVEDA \*\*\*,  
Jean- Paul AIBENQUE \*\*\*

## RÉSUMÉ

*Malgré les progrès thérapeutiques actuels la mortalité est élevée dans l'insuffisance cardiaque atteignant pour les formes les plus graves, 20 % par an. Plus de 60 % des décès dans les dysfonctions ventriculaires gauches sont subits dus à une tachycardie ou fibrillation ventriculaire, 15 à 20 % à une bradyarythmie, 18 % environ à une défaillance irréversible de la pompe ventriculaire. Une dysfonction ventriculaire gauche sévère, avec une fraction d'éjection égale ou inférieure à 35 % comporte de nombreuses modifications structurales et fonctionnelles, substrats arythmogènes qui sont des facteurs de réentrées, d'automatismes anormaux. L'activation neuro hormonale délétère facilite les arythmies et prédispose à la mort subite. Les défibrillateurs automatiques (DAI) implantés en prévention secondaire ou primaire ont fait la preuve de leur efficacité réduisant la mortalité subite de plus de 50 %. Il est important d'évaluer chez un patient présentant une altération majeure de la fonction ventriculaire le risque arythmique et de sélectionner les patients qui tireront le plus grand bénéfice de ces dispositifs. Cette étude fondée sur notre expérience et l'analyse de la littérature fait le point sur la recherche de marqueurs de risque basée sur l'étude du système nerveux autonome (variabilité sinusale, sensibilité du baroréflexe) la dynamique de la repolarisation, la dispersion ventriculaire (alternance de T et dispersion de l'espace QT, turbulence de la fréquence cardiaque, les potentiels tardifs ventriculaires) de la stimulation ventriculaire programmée. La combinaison de ces marqueurs et des données étiologiques et cliniques peut permettre de définir les indications électives d'implantation de DAI et de stimulateurs qui associés au traitement médical optimal, ont réduit la mortalité globale et subite dans des études multicentriques randomisées.*

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jean-paul.bounhoure@wanadoo.fr

\*\* Cardiologue, CHU Rangueil — Toulouse

\*\*\* Clinique Pasteur — Toulouse

*Tirés à part* : Professeur Jean-Paul BOUNHOURE, même adresse

*Article reçu le 2 mars 2010, accepté le 10 mai 2010*

## SUMMARY

*Despite therapeutic advances, the mortality rate associated with congestive heart failure remains as high as 20 % per year. Among patients with severe left ventricular dysfunction, more than 60 % of deaths result from ventricular tachycardia or fibrillation, 20 % from bradyarrhythmias (including advanced atrio-ventricular block or asystole), and 20 % from terminal ventricular pump failure. Ventricular arrhythmias and sudden death result from an interaction between a trigger and a substrate with neurohumoral factors (enhanced activity of the adrenergic and renin-angiotensin systems, electrolyte disturbances, etc.). Left ventricular structural lesions result in complex electrophysiological changes, but those mainly responsible for arrhythmias are conduction slowing, changes in the refractory period, inhomogeneous activation and repolarization, and abnormal automaticity. It is important but difficult to identify those patients most at risk. According to current guidelines, most patients with left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction below 35 %) and symptomatic heart failure may qualify for prophylactic implantation of cardioverter defibrillators (ICD), which have been shown to reduce the risk of sudden cardiac death by 26 % in randomized trials. The challenge is now to better identify and select patients who will benefit from implanted devices and resynchronization therapy. We review the literature and report our personal experience of the prognostic value of various Holter—ECG parameters providing information on the autonomic nervous system (sinus variability, baroreflex sensitivity), repolarization dynamics (QT dispersion, T alternance, ventricular late potentials) and the results of programmed ventricular stimulation. Combining electrocardiographic stratification with etiologic and clinical information may help to select the best candidates for defibrillator implantation and resynchronization. These devices, combined with optimal pharmacologic treatment, have been shown to reduce overall mortality and sudden death in recent multicenter randomized controlled trials.*

En dépit des progrès thérapeutiques survenus au cours des vingt dernières années, la mortalité demeure élevée dans l'insuffisance cardiaque (IC) pouvant dépasser pour les formes les plus avancées 20 % par an. Cette pathologie prédispose aux arythmies ventriculaires, leur fréquence, leur complexité et leur gravité augmentant avec la détérioration de la fonction cardiaque. Plus de 50 % des décès survenus au cours d'une dysfonction ventriculaire sont subits, liés soit à une tachyarythmie ventriculaire soudaine soit à une bradyarythmie, soit à une dissociation électromécanique [1, 2]. L'IC multiplie par cinq le risque de mort subite par rapport à la population générale justifiant la détection des patients les plus menacés. Les essais de prévention primaire ou secondaire de la mort subite ont démontré l'efficacité des défibrillateurs automatiques (DAI) chez les patients sous traitement médical optimal [3-5]. Leurs indications en prévention primaire et secondaire sont bien codifiées par les recommandations des experts des sociétés savantes [4-7]. Les essais contrôlés, randomisés mettent en évidence une réduction de la mortalité, toutes causes confondues de 26 % et de la mortalité subite de 56 %. Mais vu la prévalence croissante de l'IC, en raison du coût, des problèmes liés au fonctionnement du dispositif, il demeure essentiel d'évaluer le risque arythmique au cours de l'IC ischémique ou secondaire à une cardiomyopathie primitive. Malgré la très haute efficacité des défibrillateurs de

divers types, le bénéfice n'est pas constant. Dans MADIT II seulement 35 % des patients avec DAI reçurent un choc approprié ou une stimulation anti tachycardique, au cours des trois ans du suivi et le défibrillateur peut aggraver l'IC [8, 9]. L'implantation d'un DAI couplé à un pacemaker pour une resynchronisation ventriculaire dans une très large population d'insuffisants cardiaques est limitée par le prix de ces dispositifs et la difficulté à identifier les patients qui seront les plus améliorés. Ayant étudié les arythmies ventriculaires dans 310 cas d'IC il nous a paru intéressant de faire part de nos constatations, de rappeler les données de la littérature en analysant les différentes techniques permettant de rechercher des marqueurs de risque arythmique.

### **Rappel sur la physiopathologie des arythmies ventriculaires**

Leur physiopathologie complexe, ne peut qu'être sommairement rappelée : théoriquement trois mécanismes interactifs sont impliqués, un substrat arythmogène, un facteur déclenchant « gachette », l'activation du système nerveux autonome. La survenue de réentrées, d'activités déclenchées, de foyers automatiques est facilitée par des anomalies structurales, fonctionnelles au niveau du cœur défaillant.

#### ***Le substrat arythmogène***

Toutes les modifications de structure, hypertrophie, fibrose, séquelles de nécrose, zones ischémiées, constituent dans le myocarde un substrat arythmogène, altérant la genèse de l'influx, désharmonisant l'activation et la repolarisation, favorisant les micro et macro réentrées. L'augmentation des conditions de charge du ventricule augmente la tension pariétale, favorise le remodelage ventriculaire, allonge le potentiel d'action et la conduction [2]. La dilatation des cavités cardiaques, l'hypertrophie altèrent la cohésion des cellules myocardiques, les voies de conduction induisant des blocs de branche, de zones de conduction lente, la formation de circuits favorables aux phénomènes de réentrée et à leur perpétuation. On constate le raccourcissement des périodes réfractaires, la réduction du seuil fibrillatoire. L'instabilité électrique résulte de la genèse d'activités déclenchées « gachettes », causées par des post dépolarisations précoces ou tardives, liées aux altérations des courants ioniques transmembranaires, aux effets de la surcharge calcique, de l'hypokaliémie, des catécholamines. Les altérations des mouvements calciques, des canaux potassiques IKto, IK1 des échanges Na/Ca favorisent l'apparition de post potentiels [10] L'ischémie du myocarde hypertrophié augmente le risque arythmique.

Les troubles de l'automatisme sont complexes. Des structures à potentialité automatique s'extériorisent par augmentation de la pente de dépolarisation diastolique ou modification du potentiel seuil, dans de nombreuses circonstances pathologiques, ischémie, étirement myocytaire exagéré, œdème cellulaire, stimulation adrénergique excessive.

### ***Altérations fonctionnelles***

La stimulation sympathique et l'activation du système rénine-angiotensine prédisposent aux arythmies. L'augmentation des catécholamines plasmatiques accroît l'automatisme, accélère la fréquence cardiaque, favorise les réentrées, l'apparition de post-potentiels et de rythmes ectopiques. L'angiotensine 2 diminue la kaliémie et la magnésémie, potentialise les effets des catécholamines, accroît l'hypertrophie et la fibrose myocardique. L'activation des deux systèmes favorise la vasoconstriction systémique, élevant les conditions de charge, cause d'instabilité électrique amplifiée par les effets délétères des diurétiques, des digitaliques, des inhibiteurs des phosphodiesterases ou de la dobutamine.

### **Prévalence des arythmies ventriculaires**

Les troubles du rythme ventriculaires de divers types sont pratiquement constants chez les patients avec une dysfonction systolique quelle qu'en soit la cause. Leur fréquence et leur complexité augmentent avec la détérioration de la fonction ventriculaire. Dans notre expérience, les enregistrements ambulatoires par système Holter de 24 ou 48 heures pour un groupe de 310 patients en IC classe II à IV, avec en moyenne une FE à  $38\% \pm 5,4\%$ , un âge moyen de  $68 \text{ ans} \pm 4,6$ , montrent dans  $76,6\%$  des cas des extrasystoles ventriculaires polymorphes, des doublets ou triplets. Après un infarctus, plus de 10 extrasystoles ventriculaires polymorphes par heure sont un facteur prédictif de mortalité totale. Chez les patients ayant une IC d'origine ischémique, les extrasystoles ventriculaires polymorphes sont reconnues comme un facteur prédictif de décès et de risque de mort subite, constatation controversée pour les cardiomyopathies dilatées. Les courts accès de tachycardie ventriculaire (TV) non soutenue (moins de 30 secondes) sont très fréquents au cours de l'IC, peuvent être symptomatiques entraînant des palpitations, des lipothymies ou être seulement détectés au cours d'enregistrements ambulatoires. Dans notre expérience ces accès brefs ont été constatés dans  $54\%$  des cas, corrélés à la mortalité globale (RR 3,5 IC : 2, 2-6, 4,  $p = 0,021$ ). Leur détection dans les trois ou douze mois qui suivent un infarctus est associée à un taux élevé de décès d'origine cardiaque mais n'est pas un marqueur spécifique d'un risque de mort subite. Leur valeur prédictive fut évaluée dans deux essais de prévention primaire de la mort subite, [5-9] Combinés à une altération majeure de la FE et à l'inductibilité d'une TV, ces accès identifient les patients qui bénéficient d'un DAI. Au cours d'une cardiomyopathie dilatée primitive avec une FE  $< 40\%$  leur présence (dans  $28\%$  des cas) est bien corrélée à la mortalité totale mais non à la mortalité subite.

La prévalence des TV soutenues augmente avec l'aggravation de l'IC,  $3,6\%$  chez les patients en classe II,  $16,8\%$  chez les patients en classe III et IV dans notre étude. Des pourcentages supérieurs sont rapportés dans la littérature [1, 2-9]. La tolérance hémodynamique est liée au degré de la dysfonction ventriculaire, à leur durée. Leur expression clinique est variable, soit œdème pulmonaire, soit angor, soit lipothymies

ou syncopes, soit collapsus. Chez l'insuffisant cardiaque elles sont symptomatiques et peuvent rapidement dégénérer en une fibrillation ventriculaire et un arrêt circulatoire. Au cours de l'IC avec une fraction d'éjection <40 %, les accès de TV mal tolérés sont des marqueurs prédictifs d'un risque élevé de mort subite et une indication validée d'un DAI quand les chances de survie sont estimées supérieures à six mois [4-6].

### **Mort subite et insuffisance cardiaque**

La mort subite cardiaque est définie comme un décès survenant dans un délai d'une heure après le début des symptômes chez un patient ayant une IC stable et chez lequel aucune autre cause d'arrêt circulatoire ne peut être cliniquement identifiée. Bayes de Luna *et col* ont publié 157 cas de décès survenus au cours d'enregistrements électriques ambulatoires : on constate dans 83 % des cas des TV ou FV et dans 17 % des bradyarythmies [11]. Les troubles du rythme ventriculaires initiateurs sont majoritairement des TV soutenues (62,4 %) puis des torsades de pointe (12,7 %) et enfin des fibrillations ventriculaires inaugurales (8,3 %). La mortalité totale augmente avec la classe fonctionnelle NYHA mais le pourcentage relatif de morts subites est plus élevé dans les formes débutantes ou modérées d'insuffisance cardiaque. Pour les classes fonctionnelles I et II où la mortalité totale est basse, la mort subite rend compte de 50 à 60 % des décès, alors que dans la classe IV, la mort résulte d'une défaillance ventriculaire irréversible, le pourcentage de morts subites ne dépassant pas 20 % . Dans notre expérience nous avons déploré au cours d'un suivi de 26 mois en moyenne, 62 décès (30 %) dont 21 subits. Une cause arythmique par fibrillation ventriculaire ne peut être affirmée que dans huit cas, survenant cinq fois chez des patients en classe NYHA II avec une fraction d'éjection en moyenne de  $38 \% \pm 3,5 \%$ . L'altération sévère de la fonction ventriculaire est un facteur prédictif validé de mortalité cardiaque mais ne permet pas de déceler, à elle seule, les patients menacés de morts subites arythmiques. Dans l'étude de Maastricht, 56,5 % des victimes d'une mort subite cardiaque ont un FE >30 %, 20 % ayant une FE >50 % [12]. La mortalité subite au cours des cardiomyopathies dilatées varie de 10 à 30 % [13].

### **Évaluation du risque**

L'évaluation du risque arythmique repose sur l'appréciation de nombreux facteurs, les dysrythmies ventriculaires étant plus étroitement liées à la mortalité totale qu'au risque de mort subite.

- La diminution de la FE est un élément majeur pour suspecter ce risque et justifier l'implantation d'un DAI. Cette indication a été renforcée par les résultats des grands essais randomisés contrôlés dont les critères d'inclusion étaient des FE au dessous de 40 ou 35 %. MADIT I, première étude démontrant le bénéfice du DAI en prévention primaire, fut effectuée chez des patients ayant après un

infarctus, une FE < 35 %, à la fois une TV non soutenue et une TV induite par stimulation. Elle permet de constater que le DAI par rapport au traitement antiarythmique, diminuait la mortalité totale de 54 % (p = 0,009) [5]. Dans l'essai SCD-HEFT la diminution de la mortalité subite avec un DAI est significative (p = 0,007) chez des patients avec une FE > 35 % au cours d'un suivi de 5 ans [14]. Le degré d'altération de la FE et la présence de symptômes d'IC sont les éléments clés à prendre en compte dans l'indication d'un DAI [4-5]. Dans l'essai MADIT II, les seuls critères de sélection requis étaient un infarctus datant de plus d'un mois et une FE < 30 % sans signes d'IC. Le pourcentage décès fut de 14,2 % dans le groupe avec DAI vs 19,9 % dans le groupe traité de manière conventionnelle (HR 0,69 IC, 0,51-0,93 p = 0,0016.). Le bénéfice fut inférieur à celui des études où les indications de DAI étaient fondées sur l'association de plusieurs critères de sélection [6]. La réduction isolée de la FE semble un critère peu spécifique, 50 % des patients ne tireraient aucun bénéfice du dispositif avec un risque augmenté d'IC : il faut implanter beaucoup de patients pour prévenir le risque de morts subites [9]. De multiples facteurs, (l'ischémie, la stimulation sympathique, l'âge etc.) interagissent avec la FE et influencent le pronostic pour des degrés similaires de dysfonction ventriculaire. La recherche d'autres marqueurs de risque est nécessaire pour tenter de mieux identifier les patients les plus menacés.

- L'origine ischémique de l'IC, un infarctus datant de plus de deux mois, la présence de troubles fonctionnels, lipothymies ou syncopes incitent à l'implantation. Une fibrillation auriculaire est un signe défavorable, aggrave les symptômes et le pronostic. Sa fréquence croît avec l'aggravation de l'IC, atteint dans notre étude 16 % pour les patients en classe NYHA III, et 45 % pour les patients en classe IV.
- Un bloc de branche gauche augmente le risque de mort par trouble du rythme de près de 50 % et un élargissement de QRS > à 120 ms dans l'IC est associé à une mortalité élevée.
- L'enregistrement électrique prolongé par la méthode Holter permet d'enregistrer divers paramètres permettant de stratifier le risque :
  - une fréquence cardiaque basale élevée est un signe défavorable en relation avec la mortalité globale mais sa valeur à l'égard de la mort subite n'est pas validée.
  - La détection de TV soutenues au cours d'une IC ischémique est une indication à la mise en place d'un défibrillateur. Des TV non soutenues justifient la pratique d'un bilan complet, d'une exploration électrophysiologique avec stimulation programmée et d'un traitement par bêta bloquants ou amiodarone [4, 5-7]. Leur association à l'inductibilité d'une TV est une indication à l'implantation d'un DAI.
  - La variabilité sinusale est un élément fiable pour étudier la régulation du système nerveux autonome et le risque de décès subit par arythmie. Elle mesure les variations cycliques de l'espace R-R. Ce paramètre est réduit avec la stimulation sympathique au cours de l'IC et bien corrélé à son évolution, au



taux de Brain Natriuretic Peptide et la classe fonctionnelle NYHA. La réduction de la variabilité sinusale est associée à une augmentation du risque de mort subite chez les patients en attente de transplantation. Dans notre étude chez 190 patients en IC classe II-III, en rythme sinusal, avec une FE en moyenne à 28 %, 75 % d'entre eux ayant un origine ischémique, une déviation standard des espaces RR < 60 ms est un signe prédictif de mortalité globale et subite [15]. L'association d'une réduction de la variabilité sinusale et de la sensibilité du baro reflexe témoigne d'une augmentation significative du risque relatif de décès arythmique au cours des IC ischémiques. (RR = 2,5, IC 95 % 1,5-4,2)

- La dispersion de l'espace QT, est un reflet indirect de l'inhomogénéité de la repolarisation ventriculaire. Elle est augmentée dans notre étude, supérieure en moyenne à 85 ms, alors qu'elle est inférieure à 50 ms chez les sujets normaux [16]. Dans notre expérience une dispersion de l'intervalle QT > à 80 ms n'est un facteur indépendant de risque de mort subite que chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée primitive. La turbulence de la fréquence cardiaque (fluctuations du cycle cardiaque après les extrasystoles ventriculaire), que nous n'avons pas étudiée, pourrait permettre de détecter les patients à risque au cours d'un dysfonction ventriculaire post infarctus. Son absence serait un puissant marqueur de risque de mortalité globale.
- L'alternance de l'onde T, reflet de la dispersion de la repolarisation ventriculaire, est considérée comme le meilleur marqueur du risque d'arythmie ventriculaire maligne et de mort subite. Sa mesure est facilitée par les techniques informatisées d'analyse du tracé et en utilisant des techniques de traitement du signal. Une méta-analyse incluant 2 608 patients en IC d'origine ischémique ou non, constate une valeur prédictive positive de ce marqueur de 19,3 % et une valeur prédictive négative de 97,2 % [17]. La valeur prédictive du test augmente chez les patients ayant une IC. L'étude MADIT II montre qu'après deux ans de suivi chez des patients avec IC ischémique, la positivité du test était associée à un taux de mortalité de 17,8 % comparé à 3,8 % parmi ceux n'ayant pas des critères d'alternance de T [9]. Ce signe paraît avoir un pouvoir discriminant pour détecter le risque arythmique.
- L'enregistrement à haute amplification détecte des potentiels électriques microvoltés naissant des régions cicatricielles myocardiques et des régions de conduction lente. Ces anomalies sont mise en évidence chez 22 % des insuffisants cardiaques, quelle que soit l'étiologie dans notre étude. Leur absence a une bonne valeur prédictive négative à l'égard de la survenue d'arythmies ventriculaires [18]. Par contre, ce test n'a pas de valeur prédictive dans le CABG trial, proposant un DAI ou un autre traitement, au moment de la chirurgie coronaire. Il paraît avoir une faible sensibilité et spécificité [19].
- L'exploration électrophysiologique et la stimulation ventriculaire programmée sont recommandées pour l'évaluation des patients avec FE < 40 %, des antécé-

dents d'infarctus et des TV non soutenues au Holter. Un insuffisant cardiaque ayant une TV inducible doit être considéré comme un patient à haut risque. La valeur prédictive de l'induction d'une TV ou d'une FV fut évaluée dans MADIT et MUSTT. Dans ces essais un test positif identifiait un groupe de patients bénéficiant de l'implantation d'un DAI avec une réduction du risque relatif de décès de 56 % et du risque de mort subite de 76 %. L'induction d'une TV permet la détection des sujets menacés de mort subite relevant d'un défibrillateur [20-21]. Mais un test négatif n'exclut pas le risque de mort subite arythmique, sa valeur prédictive négative étant seulement de 88 %. Quand le test est négatif, le risque absolu de mort subite est évalué à 12 % à deux ans, 24 % à cinq ans [21].

En pratique chez un insuffisant cardiaque avec une FE inférieure à 40 % il est recommandé de combiner les résultats des différents tests prédictifs pour définir les indications les plus pertinentes de l'implantation d'un DAI. Un taux de BNP élevé, non modifié par le traitement médical, pourrait prédire un risque élevé de mort subite. Des techniques complémentaires, faisant appel aux techniques d'imagerie IRM, écho doppler tissulaire, apporteront des informations sur l'état myocardique, la présence de zones potentiellement arythmogènes, sur le risque ischémique et le pronostic. La génétique pourra dans l'avenir permettre de détecter les patients à haut risque.

### **Prévention des arythmies et de la mort subite**

Plusieurs classes thérapeutiques ont montré leur efficacité dans l'IC sans avoir un effet bénéfique significatif sur le risque de décès subit. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion réduisent la mortalité totale et le nombre de rechutes chez les patients en dysfonction systolique et leur prescription est recommandée. Ils diminuent la mortalité par dysfonction ventriculaire progressive sans réduction des arythmies et des morts subites. L'éplérénone antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, dans un essai contrôlé après infarctus, diminue la mortalité de 15 % par rapport au placebo, le pourcentage de morts subites de 21 % et de 33 % quand la FE est < à 30 % [22]. Les bêtabloquants exercent une action anti ischémique et anti arythmique remarquable, avec une réduction significative de 40 à 53 % des morts subites. Ils représentent un progrès majeur dans le traitement de l'IC et la prévention des arythmies ventriculaires.

Plusieurs grandes études randomisées ont évalué l'amiodarone en prévention primaire de la mort subite, montrant une réduction de 28 % de la mortalité globale par rapport au placebo chez des patients en IC classe III-IV, sans effet significatif sur le nombre des décès subits [23-24]. Dans les recommandations de l'AHA / ESC, l'amiodarone, le Sotalol, sont reconnus comme un traitement possible et raisonnable pour les patients qui ont des arythmies ventriculaires bien tolérées au plan hémodynamique ou qui refusent un défibrillateur [4].

L'implantation de divers types de défibrillateurs, de plus en plus performants et sophistiqués, améliore la survie chez les patients ayant présenté des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles, par rapport au traitement antiarythmique, au cours des dysfonctions ventriculaires sévères après infarctus du myocarde, après des suivis de deux à cinq ans. En prévention primaire l'implantation d'un DAI est recommandée chez des insuffisants cardiaques à haut risque d'arythmies ventriculaires quand le FE est < 35 % ou après un infarctus du myocarde avec FE égale ou inférieure à 30 % [4].

Pour les patients présentant une IC systolique et des troubles conductifs, la stimulation ventriculaire droite classique aggravant l'asynchronisme ventriculaire, une stimulation biventriculaire peut resynchroniser le cœur défaillant, entraîner une amélioration symptomatique, hémodynamique et réduire la mortalité. Cette stimulation multisite est le plus souvent associée à l'implantation d'un défibrillateur. L'étude COMPANION montre une réduction de la mortalité globale de 24 % ( $p = 0,026$ ) par rapport au traitement médical optimal, le bénéfice augmentant à 36 % avec la combinaison défibrillateur /stimulation multisite [25]. L'emploi simultané de ces dispositifs est très efficace et ne cesse de s'étendre pour des dysfonctions ventriculaires systoliques répondant mal au traitement médical optimal. C'est un indéniable progrès dans le traitement de l'IC. L'important, vu le prix de ces appareillages, le nombre croissant d'indications est de bien détecter les sujets susceptibles d'en retirer un bénéfice. Leur efficacité et une qualité de vie satisfaisante chez des sujets âgés en IC sévère paraît démontrée dans une étude récente incluant plus de 4600 patients âgés de 75 ans en moyenne [26].

## CONCLUSION

Les arythmies ventriculaires sont une menace constante dans toute IC et leur risque doit être systématiquement évalué. Après s'être assuré du suivi du traitement pharmacologique, la recherche de facteurs prédictifs fiables permet de poser les indications de défibrillateurs avec dans de nombreux cas une resynchronisation associée. Le respect des recommandations des sociétés savantes doit être la base des indications de mise en place des dispositifs les plus efficaces [5-7]. En quelques années on est passé de l'ère de la prévention secondaire à celle de la prévention primaire, ce qui entraîne une augmentation impressionnante du nombre de patients susceptibles de bénéficier ou non de ces appareils. Devant le nombre croissant d'IC il est indispensable de tenter de bien sélectionner les malades susceptibles de profiter des nouvelles technologies efficaces et onéreuses.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] FRANCIS G.S. — Development of arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1986, 57, 3B-7B.

- [2] TOMASELLI G.T., ZIPES D. — What causes sudden death in heart failure? *Circ. Res.*, 2004, 95, 754-6.
- [3] MOSS A. — Life versus death. *Circulation*, 2008, 117, 1912-3.
- [4] ZIPES D.P., CAMM A.J., BUXTON A.E., CHAITMAN B. *et al.* — ACC/AHA/ESC Guide lines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden death. *Circulation*, 2006, 114, 385-484.
- [5] MOSS A.J., HALL W.J., CANNOM D.S., DAUBERT J.C. *et al.* — Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1933-40.
- [6] MOSS A.J., ZAREBA W., HALL W.J. *et al.* — MADIT II Trial prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and low ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 877-83.
- [7] ALIOT E., CHAUVIN M., DAUBERT J.C. *et al.* — Indications for implantable automatic defibrillator. *Arch. Mal. Cœur*, 2006, 99, 141-54.
- [8] MOSS A.J., GREENBERG H., CASE RB. *et al.* — Long term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmias by an implanted defibrillator. *Circulation*, 2004, 110, 3760- 65.
- [9] BUXTON A.E., LEE K.L., FISHER J.D. *et al.* — A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary disease (MUST trial investigators). *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1882-90.
- [10] ARNOUDAS A.A., HOBAL A., TOMASELLI G.F. — Role of sodium — calcium exchange in modulating action potential of ventricular myocytes in normal and failing hearts. *Circ. Res.*, 2003, 93- 46-53.
- [11] BAYES DE LUNA A., COUMEL P., LECLERCQ J.F. — Ambulatory sudden death mechanisms of production of fatal arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1987, 117, 151-9.
- [12] GEORGGELS A.P., GISPERG C., WELLENS H.J. *et al.* — Out of hospital cardiac arrest: the relevance of heart failure. *Eur. Heart J.*, 2003, 24 1204-9.
- [13] BANSCH D., ANTZ M., BANSCZAR S. *ET AL.* — Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002, 105, 453-8.
- [14] BARDY G.H., LEE K.L., MARK D.B. *et al.* — SCD — HeFT investigators, Amiodarone or implantable defibrillators for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 225-37.
- [15] GALINIER M., PATHAK A., FOURCADE J. *et al.* — Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in heart failure. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 475-82.
- [16] GALINIER M., VIALETTE J.C., FOURCADE J. *et al.* — QT interval dispersion as a predictor of arrhythmias events in heart failure. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 1054-62.
- [17] GEHI A.K., STEIN R.H., METZ L.D., GOMES J.A. — T wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmias *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46, 75-82.
- [18] GOMES J.A., CAIN M.E., JOSEPHSON M.E. *et al.* — Prediction of long term outcomes by signal averaged electrocardiography in patients with non sustained tachycardia, coronary artery disease and ventricular dysfunction. *Circulation*, 2001, 104, 436-41.
- [19] BIGGER I.T. — Jr Prophylactic use of DAI in patients at high risk of arrhythmias after Coronary by pass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1569-75.
- [20] DAUBERT J.C., ZAREBA W., HALL W.J. *et al.* — MADIT II Study. Predictive value of ventricular arrhythmias inductibility for ventricular tachycardia or fibrillation in MADIT- II patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 98-107.

- [21] BUXTON A.E., LEE K.L., DE CARLO R.J. *et al.* — Electrophysiologic testing to identify patients with coronary disease with high risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 1937-42.
- [22] PITT B., REMME W., ZANNAD F. *et al.* — Eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1309-21.
- [23] DAVAL H.C., NUL D.R., GRANCELLE C. *et al.* — Randomized trial of low dose amiodarone in severe heart failure (GESICA Study) . *Lancet*, 1994, 344, 493-8.
- [24] SINGH S.N., FLETCHER R.D., FISHER S.G. *ET al.* — Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 493-8.
- [25] SAXON L.A., BRISTOW M.R., BOEHMER J. *ET al.* — Predictors of sudden death and appropriate shocks in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure COMPANION Study. *Circulation*, 2006, 114, 2766-2772.
- [26] HERNANDEZ A.F., FONAROW G.C., HAMMIL B. *et al.* — Clinical efficacy of implantable Cardioverter Defibrillators among medicare patients with heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 2010, 3, 7-13.

## DISCUSSION

### M. Yves GROSGOGÉAT

*Au cours de l'insuffisance cardiaque peut-on observer des substrats analogues à ceux trouvés dans la dysplasie arythmogénique du ventricule droit, ou des facteurs favorisant tels que l'aspect électrique du syndrome de la repolarisation précoce ?*

Dans le groupe des arythmies ventriculaires associées à une insuffisance cardiaque dues à des cardiomyopathies dilatées primitives nous n'avons constaté aucune observation pouvant évoquer une dysplasie arythmogène du ventricule droit. Nous n'avons mis en évidence aucun des critères électriques requis sur les électrocardiogrammes en rythme sinusal, aucune dilatation ou autre anomalie classique du ventricule droit soit à l'échographie soit à l'angiographie. Mais bien sur cette étiologie est à retenir et doit être recherchée. Dans d'autres études des observations de ce type ont été incluses, les formes atypiques de dysplasies peuvent prendre l'aspect d'une insuffisance cardiaque. Les fibrillations ventriculaires « idiopathiques » liées à une repolarisation précoce ou à un syndrome de Brugada sont des étiologies à retenir mais nous n'avons pas dans notre série d'observations de ce type. Jean-Michel Haissaguerre qui a récemment publié sur un lot important de repolarisations précoces pourra vous répondre.

### M. André VACHERON

*Je crois que la prévalence de l'insuffisance cardiaque en France est de l'ordre de cinq cent mille patients. Pouvez-vous nous confirmer ce chiffre, nous indiquer le coût du défibrillateur automatique implantable et nous expliquer pourquoi les arythmies ventriculaires mortelles sont plus fréquentes dans les stades initiaux de l'insuffisance cardiaque ?*

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est globalement estimée à cinq ou six cent mille patients, en France, 1 % de la population entre 50 et 69 ans, 7 à 8 % au delà de 75 ans. Elle ne cesse d'augmenter, avec le vieillissement de la population, la détection de formes

frustes, la généralisation de l'échocardiographie, les dosages de facteurs natriurétiques qui permettent sa détection précoce. Le prix des défibrillateurs a baissé mais il varie avec les divers types de plus en plus sophistiqués de défibrillateurs : détection de plus en plus précise, stimulation simple ou double chambre, défibrillation et possibilité de resynchronisation. Les prix vont de dix à seize mille euros. La mort subite est fréquente dans les formes initiales de l'insuffisance cardiaque et il existe une relation inverse entre le pourcentage de décès par mort subite et la classe fonctionnelle NYHA. Pour les classes débutantes, I et II, la mortalité totale est basse et la mort subite rend compte de 50 à 60 % des décès. On évoque l'intensité de la stimulation sympathique et neuro hormonale, la réduction du tonus vagal qui faciliteraient les arythmies ventriculaires.

**M. Pierre GODEAU**

*En cas de mort subite par fibrillation ventriculaire authentifiée et ressuscitation réussie, n'est-ce pas une indication certaine de l'implantation d'un défibrillateur automatique même en présence d'insuffisance cardiaque et avec une fraction d'éjections conservées ?*

Oui, c'est une recommandation de classe I niveau A, une mort cardiaque réanimée est une indication à l'implantation d'un DAI.

## COMMUNICATION

### DE LA SÉANCE DÉDIÉE À L'ASTHME DU MARDI 16 MARS 2010

## Asthme sévère : nouvelles cibles thérapeutiques

MOTS-CLÉS : ASTHME/COMPLICATIONS. EOSINOPHILIE. REMODELAGE DES VOIES AÉRIENNES. ENDOTHÉLINE-1

### *Severe asthma : new therapeutic targets*

KEY-WORDS (Index medicus) : ASTHMA/COMPLICATIONS. EOSINOPHILIA. AIRWAY REMODELING. ENDOTHELIN-1

Michel AUBIER \*

## RÉSUMÉ

*Environ 10 % des asthmes présentent une forme sévère de la maladie, souvent appelée également « réfractaire » ou « difficiles » en raison des difficultés de traitement, des exacerbations fréquentes et graves, malgré un traitement maximal bien conduit par bronchodilatateurs et corticoïdes. Un objectif majeur de la recherche actuelle dans l'asthme est d'élucider les mécanismes cellulaires et moléculaires afin de développer de nouveaux traitements pour ces patients en impasse thérapeutique. La persistance de polynucléaires éosinophiles dans les voies aériennes est un des éléments les plus caractéristiques de l'asthme sévère. Leur recrutement dépend de l'IL-5. Leur activation conduit ensuite à la sécrétion de MBP, protéine cationique des éosinophiles. Ils participent au maintien et à la progression de la maladie en augmentant l'inflammation, via leur production de cytokines et en favorisant le remodelage bronchique. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-IL5 chez un sous groupe de patients asthmatiques sévères avec éosinophilie persistante malgré les corticoïdes, a montré son efficacité en diminuant le nombre d'exacerbations sévères. Des molécules inhibant les protéines cationiques telles pourraient également être intéressantes en diminuant les lésions épithéliales et le remodelage bronchique. L'épithélium bronchique des asthmatiques présente une susceptibilité accrue à l'agression. Les cellules épithéliales bronchiques ont également une capacité importante à produire, en réponse à une agression, des facteurs fibrogéniques et des facteurs de croissance qui vont induire, via le tissu mésenchymateux une fibrose sous épithéliale et une hypertrophie/hyperplasie du muscle lisse. Récemment, il a été démontré que l'ET-1 était surexprimée dans l'épithélium bron-*

\* Pneumologie A, Inserm U700, Hôpital Bichat, Faculté de médecine Denis Diderot, Université Paris 7, e-mail : michel.aubier@bch.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Michel AUBIER, même adresse

Article reçu et accepté le 15 mars 2010

*chique des patients ayant un asthme sévère avec trouble ventilatoire obstructif fixé, comparativement aux asthmatiques moins sévère, et que ceci était corrélé à l'hypertrophie du muscle lisse bronchique et à l'importance de l'obstruction bronchique. L'inhibition de la voie de l'ET-1 pourrait donc être une voie thérapeutique dans le remodelage bronchique des asthmes sévères.*

## SUMMARY

*Severe asthma is a highly incapacitating disease with no effective preventive or curative treatment. The 10 % of patients with " refractory « or " difficult " asthma have chronic symptoms, episodic exacerbations and persistent airway obstruction, despite chronic ? 2-agonist and steroid therapy. A major objective of current asthma research is to identify the underlying cellular and molecular mechanisms and thus to develop new treatments. Persistent airway eosinophilia is a hallmark of severe asthma. IL-5 is essential for terminal differentiation of committed eosinophil precursors and is also involved in eosinophily degranulation and priming. By releasing cytokines and cationic proteins, eosinophils contribute to airway inflammation and damage the bronchial mucosa. A monoclonal antibody against IL-5 has been shown to reduce exacerbations of refractory asthma. Interventions targeting eosinophil cationic proteins might have therapeutic potential. Structural changes in the bronchial wall, collectively known as airway remodeling, are believed to play a prominent role in the persistent airflow obstruction associated with severe asthma. In this setting the airway epithelium shows major abnormalities, including loss of barrier function, phenotypic changes, and functional disorders. The abnormal respiratory epithelium is believed to orchestrate airway remodeling through aberrant production of extracellular matrix components, fibrogenic cytokines and chemokines, and growth factors responsible for the proliferation, migration and activation of smooth muscle cells and fibroblasts. Recently, increased ET-1 synthesis by the bronchial epithelium was observed in severe refractory asthma, and was found to correlate with airway remodeling and airway obstruction. ET-1 might represent a novel therapeutic target in severe steroid-refractory asthma.*

## INTRODUCTION

L'asthme est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique, mais de nombreuses autres composantes contribuent à sa pathogenèse, et notamment les facteurs de l'environnement, dont l'exposition aux allergènes et aux polluants atmosphériques [1, 2]. Une place prépondérante a été attribuée à l'inflammation des voies aériennes dans la pathogénie de cette maladie et, de ce fait, une large majorité d'asthmatiques voient leurs symptômes s'améliorer suite à la prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens [3]. Cependant, entre 5 et 10 % de sujets asthmatiques présentent une forme sévère de la maladie, souvent appelée également « réfractaire » ou « difficile », définie principalement par la persistance de symptômes respiratoires fréquents et invalidants, malgré un traitement par corticoïdes inhalés ou oraux à dose maximale, un recours fréquent aux soins urgents et une forte consommation de corticoïdes oraux [4]. Chez ces patients asthmatiques sévères allergiques, un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) a démontré son efficacité chez environ 60 à 70 % des patients. Pour les asthmes sévères non allergiques,



cet anticorps n'est pas indiqué à l'heure actuelle, ces patients, ainsi que ceux chez qui l'omalizumab n'est pas efficace se trouvent donc en impasse thérapeutique [5].

Ces asthmes sévères engagent le pronostic vital par la survenue d'exacerbations, mais aussi le pronostic fonctionnel à long terme, car la répétition des exacerbations favorise le développement d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) plus ou moins réversible. Ces formes sévères représentent l'essentiel des coûts liés à la maladie, qui sont dûs essentiellement aux traitements, aux exacerbations, aux hospitalisations et à l'absentéisme professionnel [4]. Enfin, des études récentes proposent la notion selon laquelle l'asthme sévère regroupe en réalité différents phénotypes de la maladie qui ont été définis grâce à des techniques d'analyse dites de « clusters » appliquées à des populations relativement importantes [6, 7]. Si les résultats de ces études sont relativement cohérents, identifiant les principaux groupes classiquement définis sur des critères cliniques simples (asthme atopique de début précoce, asthme tardif non atopique de l'obèse avec co-morbidités, asthme tardif avec TVO fixé), ils ne permettent pas pour l'instant de relier ces phénotypes cliniques à des bio-marqueurs particuliers, notamment d'inflammation et de remodelage bronchique. Cet aspect est essentiel, car une telle analyse permettrait d'affiner la compréhension de la physiopathologie de l'asthme sévère et d'envisager des thérapeutiques plus adaptées, en fonction des sous-populations de patients.

L'objet de cet article est de présenter, en fonction des connaissances récentes des mécanismes physiopathologiques de l'asthme sévère, les nouvelles cibles thérapeutiques et les molécules qui pourraient être utilisées dans les prochaines années chez ces patients asthmatiques sévères difficiles à traiter, dont la plupart sont actuellement en impasse thérapeutique. Le nombre de molécules en développement étant considérable, cet article ne pourra être exhaustif et n'abordera que les molécules dont le développement est déjà très avancé ainsi que celles ciblant les mécanismes physiopathologiques de découverte récente de l'asthme sévère.

## **HISTOPATHOLOGIE DES BRONCHES DE L'ASTHMATIQUE**

La paroi bronchique des asthmatiques est infiltrée par des cellules mononuclées, principalement des lymphocytes CD4+, et par des éosinophiles. On retrouve également des mastocytes activés, des macrophages et des neutrophiles. Dans la lumière bronchique, le mucus est mêlé à des macrophages, des lymphocytes, des éosinophiles et des cellules épithéliales desquamées [8]. La présence de neutrophiles semble associée à un asthme plus sévère et résistant aux corticoïdes [9].

Les changements structuraux de la paroi bronchique, regroupés sous le terme « remodelage », sont considérés comme la conséquence de l'interaction chronique entre les médiateurs de l'inflammation et les cellules de structure de la paroi bronchique (muscle lisse, épithélium, conjonctif, vaisseau). Celles-ci répondent à l'inflammation chronique en mettant en place des phénomènes de réparation tissulaire. Chez l'asthmatique, la paroi bronchique est épaissie, parfois de façon consi-

dérable, ce qui contribue au rétrécissement de la lumière bronchique. L'épaississement de la paroi est lié un élargissement de la membrane basale par des dépôts de collagène I, III et V, de fibronectine, de tenascine [10] des dépôts matriciels sous muqueux, notamment de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes, une hypertrophie-hyperplasie du muscle lisse bronchique [11], une hypertrophie des glandes muqueuses, une augmentation du nombre et de la perméabilité des vaisseaux bronchiques, un œdème bronchique, éléments qui concourent tous à la diminution du calibre bronchique.

Les caractéristiques histopathologiques de l'asthme sévère sont marquées par une persistance de l'inflammation bronchique, notamment des éosinophiles, malgré les fortes doses de corticoïdes inhalés ou oraux qui leur sont administrés, ainsi que par un remodelage bronchique majeur conduisant au TVO dont une partie peut devenir irréversible. Ces deux caractéristiques constituent les cibles vis-à-vis desquelles des nouvelles molécules nécessitent d'être développées pour la prise en charge des asthmes sévères ne répondant pas aux thérapeutiques actuelles constituées des corticoïdes inhalés et des bêta-2-mimétiques courte ou longue durée d'action.

## **LES NOUVELLES MOLÉCULES ANTI-INFLAMMATOIRES DANS L'ASTHME SÉVÈRE**

### *Les inhibiteurs des cytokines Th2*

Les lymphocytes T (LyT) CD4 $\pm$  Th2 contribuent à la réponse inflammatoire et au remodelage en produisant la plupart des cytokines des voies aériennes des asthmatiques [12]. Dans les biopsies bronchiques et les LBA d'asthmatiques, IL-4, IL-5 et IL-13 sont co-localisées avec les LyT. Cependant, d'autres cellules (LyT CD8+, éosinophiles, mastocytes, basophiles, cellules NK...) peuvent également produire ces cytokines, notamment après l'action des Ly, créant une « deuxième vague » cytokinique, particulièrement les éosinophiles qui, recrutés et activés par l'IL-4 des LyT, produisent à leur tour de l'IL-4 [13].

Plusieurs essais de blocage de la voie de l'IL-4, notamment par administration d'un récepteur soluble ont été réalisés, mais avec des résultats peu convaincants. Un relais par l'IL-13, une autre cytokine TH2 qui partage le même site de liaison au niveau de la sous unité  $\alpha$  ? du récepteur de l'IL-4, a été incriminée devant l'inefficacité des molécules bloquant uniquement la voie de l'IL-4. Des molécules visant à inhiber simultanément l'action de l'IL-4 et de l'IL-13 sont ainsi en cours de développement, notamment le pitrakinra, un dérivé de l'IL-4 qui empêche la fixation de l'IL-4 et de l'IL-13 sur la sous-unité ? du récepteur de l'IL-4. Les résultats obtenus chez des asthmes modérés apparaissent cependant modestes et ne sont pas convaincants quant à leur utilisation dans l'asthme sévère [14].

### **Les Anti-TNF $\alpha$**

Le TNF $\alpha$  est une puissante cytokine pro-inflammatoire qui pourrait jouer un rôle important dans l'asthme sévère. En effet des concentrations élevées de TNF $\alpha$  ont été observées dans le lavage broncho-alvéolaire des asthmatiques sévères ainsi qu'une expression du gène du TNF $\alpha$  dans les biopsies bronchique trente fois plus élevée dans les chez les asthmes sévères par rapport aux asthmes légers à modérés, expression, qui chez ces derniers ne différait pas des sujets normaux non asthmatiques. Enfin, il a été également montré dans un travail récent [15] que les monocytes sanguins des asthmes sévères expriment fortement le TNF $\alpha$  membranaire. Ce premier travail de Berry *et coll* démontrait également, sur un petit groupe [10] de patients, un effet bénéfique, notamment sur le VEMS, d'un anti-TNF, l'etanercept. Ce résultat n'a pas été confirmé dans des études récentes plus larges [16] Seul un nombre réduit de sujets semble répondre à cette molécule, et il sera important de déterminer le phénotype des patients asthmatiques sévères susceptibles d'en bénéficier.

### **Anti-IL-5 et éosinophiles**

La présence d'éosinophiles dans les voies aériennes est un des éléments les plus caractéristiques de l'asthme. Leur recrutement dépend de l'IL-5 et de la voie de signalisation STAT-6. Leur activation conduit ensuite à la sécrétion de MBP, protéine cationique des éosinophiles, peroxydase, TNF $\alpha$ , GM-CSF, IL-4, IL-5 et IL-13, RANTES, éotaxine et PDGF [17]. Ils participent au maintien et à la progression de la maladie en augmentant l'inflammation, *via* leur production de cytokines et leur effet d'activation sur les LyT, et en favorisant le remodelage bronchique. Enfin, les cytokines produites par les éosinophiles favorisent leur propre survie dans les bronches en augmentant la synthèse de protéines antiapoptotiques.

Le nombre de PNE dans les voies aériennes est associé à la sévérité de la maladie [18]. Les polynucléaires éosinophiles jouent donc un rôle majeur dans l'amplification de la réponse immune locale, l'augmentation des lésions tissulaires et la fibrose, tout en favorisant leur propre survie dans les voies aériennes.

Un anticorps monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab) a été développé ces dernières années et plusieurs études réalisées chez les patients asthmatiques.

Le premier essai thérapeutique réalisé chez des sujets asthmatiques légers s'est avéré décevant [19]. En effet, dans cette étude preuve de concept réalisée chez des asthmatiques légers, un effet du mepolizumab était observé sur les éosinophiles du sang et de l'expectoration induite, mais aucun effet n'était obtenu sur l'hyper-réactivité bronchique après test de provocation allergénique, notamment sur la phase tardive. Cette étude remettait en cause le rôle des éosinophiles dans la physiopathologie de l'asthme et en conséquence, l'intérêt de l'utilisation de molécules inhibant les effets de ces cellules. Ceci semblait être confirmé par une étude plus récente portant sur 362 patients asthmatiques [20] dans laquelle un traitement de trois mois par une perfusion de mepolizumab mensuelle n'avait aucun

effet sur le contrôle de l'asthme et notamment les exacerbations. Ces résultats pouvaient être expliqués partiellement par les constatations d'un autre travail qui a étudié l'effet du mépolizumab sur le nombre d'éosinophiles dans des biopsies bronchiques d'asthmatiques légers [21]. Dans cette étude, de nouveau, le mépolizumab (une perfusion de 750 mg) n'avait aucun effet sur la fonction respiratoire et l'hyperréactivité bronchique, malgré une diminution de 100 % de l'éosinophilie sanguine mais seulement de 50 % du nombre des éosinophiles dans la muqueuse bronchique.

L'absence d'effet clinique du mépolizumab pouvait donc être attribué au fait que son effet sur le nombre d'éosinophiles infiltrant la muqueuse bronchique n'était que partiel, mais également aux patients inclus dans l'étude, des asthmes légers ou modérés, et aux courtes durées de ces études (trois mois pour la plus longue d'entre elle).

Un élément important pouvant expliquer l'absence ou la modestie des effets observés dans toutes les études utilisant ces nouvelles thérapeutiques ciblées par anticorps monoclonaux est le type de patient inclus. En effet, il est maintenant évident, comme évoqué plus ci-dessus, que les patients asthmatiques sont hétérogènes, que les asthmes sévères difficiles à contrôler représentent un groupe de patients très particulier, et que parmi ces derniers, il existe certainement différents phénotypes en termes d'inflammation et de remodelage bronchique.

Ces différents éléments sont étayés par des études récentes qui ont tenu compte de ces particularités en incluant des patients asthmatiques sévères beaucoup mieux caractérisés sur le plan phénotypique, notamment en termes d'inflammation bronchique. Ainsi, dans un travail récent [22] incluant soixante patients asthmatiques sévères avec une éosinophilie bronchique persistante (évaluée sur l'expectoration induite et/ou les biopsies bronchiques) malgré une corticothérapie inhalée et orale, une diminution significative du nombre d'exacerbations sévères était observé chez les patients recevant une perfusion de mépolizumab (750 mg) une fois par mois pendant cinquante semaines par rapport aux patients recevant un placebo.

Cette étude démontre bien l'importance d'une sélection des patients en fonction de leur phénotype inflammatoire bronchique pour évaluer l'efficacité de ces nouvelles molécules dont l'action anti-inflammatoire est ciblée, telle le mépolizumab. Il faut également souligner que dans cette dernière étude, l'effet du mépolizumab a été évalué sur une période beaucoup plus longue que dans les études antérieures, un an au lieu de trois mois au maximum dans les essais plus anciens. Les effets des autres classes de molécules anti-inflammatoires actuellement en développement telles celles ciblant les chimiokines et leurs récepteurs ou les inhibiteurs des tyrosines kinases devront également être étudiés chez des sous groupes de patients bien phénotypés et caractérisés non seulement sur le plan clinique, mais également sur leur profil inflammatoire bronchique.

## LES MOLÉCULES POTENTIELLEMENT ACTIVES SUR LE REMODELAGE BRONCHIQUE DE L'ASTHME SÉVÈRE

La survenue de la dégradation fonctionnelle respiratoire dans l'asthme sévère serait la conséquence d'une réduction de l'élasticité et du calibre des bronches attribuables à un processus de remodelage tissulaire dont certains déterminants cellulaires et moléculaires sont peu ou pas sensibles à la corticothérapie. Ce remodelage est caractérisé principalement par un épaississement de la membrane basale par des dépôts de collagène I, III et V, de fibronectine, de tenascine, une fibrose sous-épithéliale et une hypertrophie-hyperplasie du muscle lisse bronchique [11].

Des remaniements importants de l'épithélium respiratoire sont observés dans l'asthme et ils se caractérisent par une desquamation des cellules ciliées, par une métaplasie et une hyperplasie des cellules basales, suprabasales et sécrétrices de mucus. Ces remaniements traduisent une réparation incomplète ou anarchique résultant d'une réactivation d'un processus défini comme « unité fonctionnelle épithélium-mésenchyme », qui est mis en jeu lors de la morphogenèse pulmonaire. Ce phénomène s'accompagnerait d'une libération accrue de médiateurs fibrogéniques, de facteurs de croissance et de composants matriciels capables, à leur tour, d'activer les cellules mésenchymateuses et de favoriser le remodelage bronchique [23].

### *Molécules ciblant les éosinophiles*

L'éosinophile semble jouer un rôle important dans la constitution et l'évolution du remodelage bronchique chez l'asthmatique. De nombreux arguments issus d'études récentes étayaient cette hypothèse.

Le mépolizumab, molécule ciblant spécifiquement l'éosinophile diminue la déposition de protéines de la matrice extra-cellulaire dans la membrane basale des patients présentant un asthme léger [24] suggérant qu'elle pourrait, en plus de ces effets directs sur l'éosinophile, avoir une certaine efficacité vis-à-vis du remodelage bronchique des patients asthmatiques. Ceci est corroboré de manière indirecte par l'étude de Haldar *et coll* [22] citée plus haut, dans laquelle une diminution de l'épaisseur des parois bronchiques était observée dans un sous groupe de patients chez qui un examen tomодensitométrique du thorax était réalisé, avant et après un an de traitement par mépolizumab, par rapport à ceux recevant un placebo.

Enfin, l'éosinophile pourrait également par le biais des protéines cationiques qu'il libère lorsqu'il est activé, être à l'origine de lésions des cellules épithéliales bronchiques et d'altérations de plusieurs de leurs fonctions biologiques. En effet, la première cible des éosinophiles est l'épithélium bronchique dont les fonctions et l'intégrité sont fortement altérées par leurs produits de sécrétion et particulièrement par les protéines cationiques incluant la « major basic protein » (MBP), « eosinophil peroxydase » (EPO) et « eosinophil-derived neurotoxin » (EDN). De nombreux arguments expérimentaux suggèrent fortement que l'épithélium respiratoire joue un

rôle clé dans la constitution du remodelage des voies aériennes par le biais d'une production aberrante de composants de la matrice extra-cellulaire, de cytokines et de chimiokines fibrogéniques, de facteurs de croissance et de métalloprotéinases (MMPs), responsables de la prolifération, de la migration et de l'activation des cellules musculaires lisses et des fibroblastes, ainsi que de la différenciation de ces derniers en myofibroblastes [25]. Dans un travail récent [26] il a été montré qu'*in vitro*, sur des cellules épithéliales bronchiques primaires, la MBP et l'EPO à des concentrations non cytotoxiques augmentaient les transcrits de l'endothéline-1, du TGF- $\beta$ 1, du PDGF, de l'EGF de la fibronectine et de la MMP-9. Les protéines de ces transcrits étaient également augmentées dans le surnageant des milieux de culture de ces cellules épithéliales. Ceci était également observée *in vivo* dans le lavage broncho-alvéolaire et le poumon de souris après instillation de MBP intra-trachéal. Ces résultats suggèrent donc que les protéines cationiques des éosinophiles, et particulièrement la MBP, constituent des cibles thérapeutiques du remodelage bronchique.

### ***L'endothéline-1 : une voie thérapeutique nouvelle pour l'asthme ?***

L'endothéline 1 (ET-1) est un peptide de 21 acides aminés synthétisé à partir de la préproendothéline, un peptide précurseur inactif. La préproET-1 est clivée par une endopeptidase en une forme intermédiaire dite « big-endothéline » et enfin clivée en la forme mature active par l'enzyme de conversion de l'endothéline [27, 28].

Les effets biologiques de l'ET-1 sont secondaires à la liaison aux récepteurs ETA et ETB. Les deux récepteurs sont présents dans les voies aériennes, mais ETB est prédominant. Il est responsable de l'effet bronchoconstricteur de l'ET-1, tandis que ETA induit la production de NO et de prostanoïdes et la prolifération du muscle lisse bronchique.

Un certain nombre de données montrent l'implication de l'ET-1 dans l'asthme et le développement de l'obstruction bronchique. ET-1 est fortement exprimée dans le poumon et synthétisée par les cellules épithéliales, les cellules inflammatoires et les cellules musculaires lisses des voies aériennes. Des concentrations importantes d'ET-1 sont retrouvées dans le lavage alvéolaire des asthmatiques et l'expression de la protéine est augmentée dans les voies aériennes des patients asthmatiques [29].

L'ET-1 agit comme une hormone paracrine, entraînant une contraction du muscle lisse bronchique, une augmentation de la croissance et de la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes et des cellules musculaires lisses des voies aériennes, une augmentation de la production de mucus et de l'œdème bronchique, tous éléments contribuant à l'obstruction bronchique. Un travail suggère également que sa surexpression induit une fibrose péribronchique chez la souris transgénique [30].

Dans un travail récent, nous avons démontré que l'ET-1 était surexprimée dans l'épithélium bronchique des patients ayant un asthme sévère avec TVO fixé, compa-

rativement aux asthmatiques moins sévères, et que ceci était corrélé à l'hypertrophie du muscle lisse bronchique et à l'importance de l'obstruction bronchique mesurée par le VEMS (31). Dans un autre travail, nous avons également démontré qu'il existait une relation entre un polymorphisme du gène de l'ET-1 et le degré d'obstruction bronchique dans une population générale et d'asthmatiques [32].

L'ET-1 est donc impliquée dans l'hyperréactivité bronchique, l'inflammation mais surtout le remodelage musculaire des voies aériennes, participant notamment à l'obstruction bronchique dans l'asthme sévère. Il semble donc logique d'imaginer que l'inhibition de la voie de l'ET-1 puisse être une voie thérapeutique dans le remodelage bronchique, là où les corticoïdes n'ont pas d'effet. Une étude preuve de concept sous l'égide de l'Inserm, est actuellement en cours pour déterminer si le sitaxsentan, un antagoniste du récepteur A de l'endothéline pourrait être actif sur le remodelage bronchique des asthmatiques sévères.

## CONCLUSION

De nombreuses molécules sont actuellement en cours de développement dans l'asthme sévère. Chez ces derniers, les corticoïdes sont souvent insuffisamment efficaces et surtout n'ont pratiquement pas d'effet sur le remodelage bronchique qui est une des caractéristiques de l'asthme sévère. Un meilleur phénotypage des patients, notamment sur le plan biologique, est indispensable pour adapter ces nouvelles molécules aux différents sous groupes de patients asthmatiques sévères. Les techniques telles le multiplex devraient permettre d'améliorer ce point essentiel.

Ces nouvelles molécules sont ciblées sur les mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires de l'inflammation et du remodelage bronchique de l'asthme sévère qui commencent à être mieux connus.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] HOLGATE S.T. — Asthma genetics: waiting to exhale. *Nat. Genet.*, 1997, 15, 227-229.
- [2] ETZEL R.A. — How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics*, 2003, 112, 233-239.
- [3] BUSS W.W., LEMANSKE R.F., ASTHMA J.R. — *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 350-362.
- [4] HOLGATE S.T., POLOSA R. — The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*, 2006, 368, 780-793.
- [5] WU A.C., PATIEL A.D., KUNTZ K.M., WEISS S.T., FUHLBRIDGGE A.L. — Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma : results from the Asthma Policy Model. *J. allergy Clin. Immunol.*, 2007, 120, 1146-1152.

- [6] MOORE W.C., BLEECKER E.R., CURRAN-EVERETT D., ERZURUM S.C., AMEREDES B.T., BACHARIER L., CALHOUN W.J., CASTRO M., CHUNG K.F., CLARK M.P., DWEIK R.A., FITZPATRICK A.M., GASTON B., HEW M., HUSSAIN I., JARJOUR N.N., ISRAEL E., LÉVY B.D., MURPHY J.R., PETERS S.P., TEAGUE W.G., MEYERS D.A., BUSSE W.W., WENZEL S.E. — Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 119, 405-413.
- [7] HASTIE A., MOORE W., MEYERS D.A., VESTAL P.L., LI H., PETERS S.P., BLEECKER E.R. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 1125, 1028-1035.
- [8] CARDELL B.S. — Pathological findings in deaths from asthma. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1956, 9, 189-199.
- [9] LOUIS R., DJUKANOVIC R. — Is the neutrophil a worthy target in severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Clin. Exp. Allergy*, 2006, 36, 563-567].
- [10] ROCHE W.R., BEASLEY R., WILLIAMS J.H., HOLGATE S.T. — Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet*, 1989, 1, 520-524].
- [11] BENAYOUN L., DRUILHE A., DOMBRET M.C., AUBIER M., PRETOLANI M. — Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, 1360-1368.
- [12] BARNES P.J. — New therapies for asthma. *Trends Mol. Med.*, 2006, 12, 515-520.
- [13] FINKELMAN F.D., HOGAN S.P., KHURANA HERSHEY G.K., ROTHENBERG M.E., WILLIS-KARP M. — Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma]. *J. Immunol.*, 2010, 184, 1663-1674.
- [14] WENZEL S., WILBRAHAM D., FULER R., GETZ E.B., LONGPHRE M. — effect of an interleukine-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients : results of two phase 2a studies. *Lancet*, 2007, 370, 1422-1431.
- [15] BERRY M.A., HARGADON B., SHELLEY M., PARKER D., SHAW S.E., GREEN R.H. *et al.* — Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 697-708.
- [16] BRIGHTLING C., BERRY M., AMRANI Y. — Targeting TNF-alpha : a novel therapeutic approach for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, 121, 5-10.
- [17] ROTHENBERG M.E. — Eosinophilia. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1592-1600.]
- [18] BOUSQUET J., CHANEZ P., LACOSTE J.Y., BARNEON G., GHAVANIAN N., ENANDER I., VENGE P., AHLSTEDT S., SIMONY-LAFONTAINE J., GODARD P. *et al.* — Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1033-1039].
- [19] LECKIE M.J., TEN BRINKE A., KHAN J., DIAMANT Z., O'CONNOR B.J., WALLS C.M., MATHUR AK, COWLEY HC, CHUNG KF, DJUKANOVIC R, HANSEL TT, HOLGATE ST, STERK PJ AND BARNES PJ. — Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, 356, 2144-2148.
- [20] FLOOD-PAGE P., SWENSON C., FAIGERMAN I., MATTHEWS J., WILLIAMS M., BRANNICK L., ROBINSON D., WENZEL S., BUSSE W., HANSEL T.T., BARNES N.C. — A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. respire Crit. Care Med.*, 2007, 176, 1062-1071.
- [21] FLOOD-PAGE P.T., MENZIES-GOW A.N., KAY A.B., ROBINSON D.S. — Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. respire Crit. Care Med.*, 2003, 167, 199-204.
- [22] HALDAR P., BRIGHTLING C., HARGADON B., GUPTA S., MONTEIRO W., SOUSA A., MARSHALL R.P., BRADDDING P., GREE R.H., WARDLAW A., PAVORD I.D. — Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 973-984.



- [23] HOLGATE S.T., HOLLOWAY J., WILSON S., BUCCHIERI F., PUDDICOMBE S., DAVIES D.E. — Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2004, 1, 93-98.
- [24] FLOOD-PAGE P., MENZIES-GOW A., PHIPPS S., YING S., WANGOO A., LUDWIG M.S., BARNES N., ROBINSON D., KAY A.B. — *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1029-1036.
- [25] HOLGATE S.T., DAVIES D.E., LACKIE P.M., WILSON S.J., PUDDICOMBE S.M., LORDAN J.L. — Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 156, 193-204.
- [26] PÉGORIER S., WAGNER L.A., GLEICH G.J., PRETOLANI M. — Eosinophil-derived Cationic proteins activate synthesis of remodeling factors by airway epithelila cells. *J. Immunol.*, 2006, 177, 4861-4869.
- [27] FINSNES F., CHRISTENSEN G., LYBERG T., SEJERSTED O., SKJONSBORG O. H. — (1998) Increased synthesis and release of endothelin-1 during the initial phase of airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 1600-1606.
- [28] ODOUX C., CRESTANI B., LEBRUN G., ROLLAND C., AUBIN P., SETA N., KAHN M. F., FIET J., AUBIER M. — (1997) Endothelin-1 secretion by alveolar macrophages in systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156, 1429-1435.
- [29] SHAHAR I., FIREMAN E., TOPILSKY M., GRIEF J., SCHWARZ Y., KIVITY S., BENEFRAIM S., SPIRER Z. — (1999) Effect of endothelin-1 on alpha-smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblasts proliferation in interstitial lung diseases. *Int. J. Immunopharmacol.*, 21, 759-775.
- [30] HOCHER B., SCHWARZ, A., FAGAN K. A., THONE-REINEKE C., EL-HAG K., KUSSEROW H., ELITOK S., BAUER C., NEUMAYER H.H., RODMAN D.M., THEURING F. — (2000) Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 23, 19-26.
- [31] PEGORIER S., AROUCHE N., DOMBRET M.C., AUBIER M., PRETOLANI M. — (2007) Augmented epithelial endothelin-1 expression in refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 120, 1301-1307.
- [32] TAILLE C., GUENEGOU A., ALMOLKI A., PIPERAUD, M. LEYNAERT, B. VUILLAUMIER, S. NEUKIRCH F., BOCZOWSKI J., AUBIER M., BENESSIANO J., CRESTANI B. — (2007) ETB receptor polymorphism is associated with airway obstruction. *BMC Pulm Med.*, 7, 5.



## RAPPORT 10-07

au nom d'un groupe de travail \*

### **Réflexions relatives au rapport d'information n° 2235 de la mission parlementaire sur la révision des lois de bioéthique**

MOTS-CLÉS : BIOÉTHIQUE. TECHNIQUES DE REPRODUCTION ASSISTEE. RECHERCHE SUR L'EMBRYON/ÉTHIQUE. GÉNIE GÉNÉTIQUE. TRANSPLANTS.

### Revision of French bioethics legislation

KEY-WORDS (Index medicus) : BIOETHICS. REPRODUCTIVE TECHNIQUES, ASSISTED. EMBRYO RESEARCH/ETHICS. GENETIC ENGINEERING. TRANSPLANTS

Yves Chapuis \*\*, Pierre Jouannet \*\* et Raymond Ardaillou \*\*

### RÉSUMÉ

*À la parution du rapport d'information de la mission parlementaire consacré à la révision des lois de bioéthique, l'Académie nationale de médecine a jugé utile d'entreprendre une étude critique de ce rapport et, en particulier des 95 propositions qui sont avancées, afin de formuler à leur égard les points d'accord, des remarques, des propositions de rédaction plus appropriée sur certains points, ou des réserves. Chacun des chapitres de la Loi a été examiné: assistance médicale à la procréation, gestation pour le compte d'autrui, diagnostics ante natalis, examen des caractéristiques génétiques, recherche sur les embryons humains et les cellules embryonnaires, brevetabilité des éléments et produits du corps humain, don d'organes et de tissus, le respect et l'identité du corps de la personne décédée, neurosciences, nanotechnologies et convergence des technologies. Les 95 propositions formulées par la Mission Parlementaire sont ainsi passées en revue dans le souci d'apporter au législateur, avec la plus large adhésion possible, la contribution de notre Institution.*

---

\* Constitué de : M<sup>mes</sup> BERGOIGNAN-ESPER, LECOMTE, MARCELLI, MM. ARDAILLOU, BRICE, CHAPUIS, CHOUARD, CORVOL, CRÉPIN, DAVID, DOUAY, GALIBERT, HAMON, HAUW, HENRION, JOUANNET, LE BOUC, LECHEVALIER, MILGROM, MILLIEZ, SOUBRIER, SUREAU, VILLE, VINCENT.

\*\* Membre de l'Académie nationale de médecine

## **SUMMARY**

*The French Academy of Medicine has critically appraised the Information Report prepared by the parliamentary working party on the revision of French bioethics legislation. The Academy examined all 95 propositions, agreeing with some, annotating others, proposing wording changes, and sometimes expressing reservations. Each chapter of the law was considered: medically assisted procreation, surrogacy, antenatal diagnosis, analysis of genetic characteristics, research on human embryos and embryonic stem cells, patentability of human body products, organ and tissue donation, respect and identity of the dead, neurosciences, nanotechnology, and technological convergence.*

Le rapport 2235 de la mission parlementaire sur la révision des lois de bioéthique est disponible depuis le début du mois de février. Il a été établi après audition de 101 personnalités dont celle de neuf membres de l'Académie nationale de médecine.

Indépendamment des auditions, le rapporteur Jean Leonetti s'est appuyé sur des documents déjà publiés dont les nombreux rapports et avis émanant de l'Académie depuis 2004 et ayant trait aux différents chapitres de la Loi : assistance médicale à la procréation, gestation pour autrui, diagnostic anténatal, diffusion et validation des données génétiques, recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, brevetabilité des éléments et produits du corps humain, greffe d'organes et de cellules, respect de l'identité et du corps de la personne décédée, centres de ressources biologiques, nanotechnologies.

Trente deux parlementaires appartenant aux différentes familles politiques ont participé aux travaux de la mission. Au rapport adopté par la majorité des parlementaires figure la contribution de ceux qui, sur tel ou tel point, ont émis un avis différent.

Au total, 95 propositions sont formulées reprenant ou modifiant la Loi de 2004, issue de celle de 1994, ou apportant des suggestions.

En prenant connaissance de ce rapport, trois d'entre nous ont proposé au Président et au Secrétaire Perpétuel de l'Académie de prendre l'initiative d'une étude approfondie du texte en demandant pour chacun des dix chapitres à deux de nos confrères, un membre titulaire et un membre correspondant, compétents dans le domaine concerné, d'émettre un avis sur les propositions en y joignant aux besoins, de façon concise, les remarques jugées utiles.

Le travail de synthèse réalisé par Raymond Ardaillou, Yves Chapuis, collecteur des réponses, et Pierre Jouannet a fait l'objet de plusieurs réunions dans le souci d'aboutir à une présentation respectant les meilleurs délais. La préoccupation est en effet, alors que le débat parlementaire et la préparation de la nouvelle Loi s'annoncent, de permettre à l'Académie de se manifester selon un principe de réactivité auquel nous sommes attachés.

Avant d'entrer dans la formulation des avis académiques concernant les propositions parlementaires, il nous est apparu nécessaire de formuler d'entrée des observations d'ordre général.

- Le chapitre 10 traite de « la loi de demain » et s'interroge sur trois formes possibles : une loi cadre, énonçant les grands principes, sans entrer dans le détail des dispositions, bien entendu nécessaires, une loi comparable à la loi actuelle avec les modifications dont elle peut bénéficier, enfin une loi de caractère intermédiaire qui sur plusieurs points laisserait, en particulier à l'Agence de la biomédecine, la responsabilité de contrôle et d'initiative. Parmi les objectifs figure le souci de conduire la France, initiateur premier en matière de loi de bioéthique, à ratifier la Convention d'Oviedo. Ce choix relève des domaines parlementaire et gouvernemental et ne sera pas abordé dans le présent rapport.
- Un certain nombre de propositions (ainsi les propositions 4, 5, 7, 9, 17, 21-25, 28, 31-33, 36-41, 46, 48, 49, 53-57, 60-63, 75, 77) ne devraient pas relever du domaine législatif, mais rester du ressort de l'application de bonnes pratiques, qu'il s'agisse de recherche, d'organisation des soins ou d'applications médicales. Cette intrusion du législateur dans le domaine des bonnes règles et de l'éthique professionnelle, ou même quelquefois sur des choix thérapeutiques qui sont plutôt du ressort du colloque singulier entre le patient et son médecin, peut conduire à légiférer sur des questions techniques susceptibles d'évoluer rapidement, ce qui risquerait de mettre la loi en contradiction avec l'état présent de la science.

À cet égard, il est remarquable que le rapport évoque la mission de veille scientifique et éthique qui pourrait être confiée à l'Agence de la biomédecine (ABM) (propositions 27, 35, 50, 76, 80, 84, 85). Ce souci légitime de la mission parlementaire pourrait trouver une solution, au moins en partie, par la mise en œuvre d'une disposition législative qui n'a pas été appliquée jusqu'à présent, celle correspondant au 2° alinéa de l'article L 1418-1 du Code de la santé publique (CSP) définissant les missions de l'ABM : « Assurer une information permanente du Parlement et du Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques pour les activités relevant de sa compétence et leur proposer les orientations et mesures qu'elles appellent ».

De fait, cette veille sur le développement des connaissances et des techniques n'a pas été assurée et s'est résumée par exemple, comme l'indique le rapport de la mission parlementaire, à des divergences d'interprétation entre la Direction générale de la santé et l'ABM, qui ont eu pour conséquence la non publication de l'arrêté prévoyant de fixer la liste des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) d'effet équivalent. Un autre exemple est la non publication de l'arrêté d'application qui devait préciser les affections autorisant la pratique de l'autopsie malgré l'opposition de la personne décédée ou de sa famille en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique prévu par la loi

de bioéthique du 6 août 2004. Ces difficultés montrent les limites d'une approche avant tout réglementaire de questions médicales et scientifiques dont l'évolution ne peut s'apprécier avec toute l'efficacité nécessaire dans le cadre d'arrêtés ministériels, procédure réglementaire particulièrement lourde et inadaptée.

— Si certaines recommandations vont dans le bon sens, on peut s'interroger, comme le souligne le Professeur Georges David, sur les implications économiques qu'elles entraînent. Reprenons les termes de ses remarques : « *Le budget consacré à la santé ne peut s'affranchir, surtout dans le contexte actuel, des impératifs économiques. Cette notion mérite d'être clairement énoncée à l'intention de nos concitoyens et surtout des plus jeunes d'entre eux. La maîtrise de la procréation leur laisse trop souvent penser que le filet de l'AMP peut permettre de repousser les limites d'âge de la procréation. Cela n'est que partiellement vrai et entraîne une augmentation du recours à l'AMP à un âge où son application est de moins en moins efficace...* »

Il nous appartient maintenant de passer en revue chapitre par chapitre les avis de nos confrères qui ont fait l'objet, de notre part, d'une lecture attentive et que nous reproduisons en gardant l'essentiel de leurs remarques.

## **Chapitre 1. Georges David et Jacques Milliez**

### **L'assistance médicale à la procréation (p.1-19)**

**Accord** sur les propositions : 1,2,3,5,7,8,9,10,11,14,15,16,17,18,19. A l'exception de quelques remarques mineures qui pourraient être signalées si nécessaire.

**Proposition 4** : le terme « d'enfant à naître » reflète des situations différentes selon que l'on fait référence à des actes réalisés avant la conception, à des embryons *in vitro* ou à des embryons et des fœtus en cours de gestation. Il devrait être remplacé par des termes plus précis. De plus le concept d' « intérêt d'enfant à naître » est susceptible d'interprétations variables et subjectives.

Cette proposition ne devrait pas être retenue.

**Proposition 6** : ligne 2 : maintenir l'agrément individuel des praticiens procédant à des activités d'AMP et de diagnostic prénatal (DPN). Cette mesure peu contraignante s'est révélée efficace pour affirmer la responsabilité des praticiens et améliorer la qualité des pratiques.

**Proposition 12** : Le croisement de registres n'est pas la seule solution existante pour assurer le suivi des enfants et des personnes. Des études

spécifiques pourraient être menées sur la base des techniques, des connaissances et des hypothèses existantes (par exemple : organisation d'un suivi des enfants issus d'un DPI).

**Proposition 13** : Si l'autorisation d'une nouvelle technique d'AMP peut éventuellement faire l'objet d'un arrêté, la validation de toute nouvelle technique d'AMP ou les évolutions des techniques existantes ne sont pas du ressort d'un arrêté, mais doivent s'appuyer sur une évaluation médicale et scientifique portant notamment sur leur efficacité et leur innocuité. Celle-ci pourrait entrer dans le cadre de la mission confiée à l'ABM (2° de l'article L 1418-1 du CSP qui n'a pas été vraiment mis en œuvre jusqu'à présent).

## **Chapitre 2.** *Roger Henrion, Claudine Bergoignan-Esper*

### **La gestation pour le compte d'autrui (p.20)**

Pas de remarque particulière. Si l'interdiction de la gestation pour autrui est maintenue, il est néanmoins admis qu'elle continuera à être pratiquée dans d'autres pays. Il conviendrait donc de prévoir une évaluation des conséquences sur les différents acteurs, y compris médicaux et sociaux qui seront conduits à prendre en charge en France les personnes ayant eu recours à une gestation pour le compte d'autrui (GPA) et leurs enfants.

## **Chapitre 3.** *Gilles Crépin, Yves Ville*

### **Les diagnostics ante natal (p. 21-30)**

**Accord** sur les propositions : 21, 22, 25, 29, 30.

**Propositions 23 et 24** : Accord sur ces propositions qui sont plus du ressort d'un guide de bonnes pratiques que de dispositions législatives ou réglementaires.

**Propositions 26** : remplacer *dépistage* de la trisomie 21 par *diagnostic*. Cette disposition pourrait concerner toutes les trisomies. « dépistage de la trisomie 21 » pourrait donc être remplacé par « diagnostic d'une trisomie ».

**Propositions 27** : La première disposition est du domaine d'un guide de bonnes pratiques (cf propositions 23 et 24). La deuxième disposition est du domaine d'un dispositif de surveillance entrant dans la mission de l'ABM (cf proposition 13).

#### Chapitre 4. Raymond Ardaillou et Florent Soubrier

##### L'examen des caractéristiques génétiques (p. 31-42)

**Propositions 32, 38, 42** : pas de remarques.

**Proposition 31** : cette proposition devrait être modifiée comme suit : « Définir par décret le cadre des analyses qui délivrent une information directe et non ambiguë sur le génotype et celui des analyses réalisées dans le but de connaître le génotype de façon indirecte et mettre à part celles portant sur la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs qui n'ont pas de caractère héréditaire. Il convient également de définir les conditions générales assurant le remboursement de ces analyses par l'assurance maladie plutôt que d'en dresser la liste qui ferait l'objet de modifications fréquentes. »

**Proposition 33** : le terme d'analyse pangénomique est impropre. Il s'agit, en fait, de la détermination de génotypes multiples pour des variations génétiques communes associées à des susceptibilités à différentes maladies. On devrait parler plutôt de tests génétiques multiplexes, indiquant qu'il s'agit de tests permettant de tester simultanément un grand nombre de variants connus sur le génome. Le terme pangénomique ne devrait s'appliquer qu'aux interprétations déduites de la séquence complète du génome, dont on peut supposer qu'elle sera disponible facilement d'ici 2 ans.

**Proposition 34** : il convient de rajouter : « en organisant des contrôles de qualité et recherchant une harmonisation dans les pays de l'Union européenne ».

**Proposition 35** : limiter cette proposition à son début « *confier à l'Agence de la biomédecine le soin d'exercer une veille permanente sur les tests génétiques proposés.* ». Il est difficile d'aller plus loin parce que l'Agence est dans l'incapacité d'évaluer la qualité de tests après une simple lecture d'un site internet. Il s'agirait d'un travail énorme demandant des moyens très importants et qui ne serait jamais à jour. En outre, une appréciation positive conduira le public à y avoir recours, ce qui est en contradiction avec la législation française encadrant la demande des tests d'analyse génétique.

**Proposition 36** : de quelle responsabilité s'agit-il : simple responsabilité morale ou responsabilité juridique pouvant entraîner une condamnation ?

**Proposition 37** : ajouter : « et de convaincre le malade de la nécessité d'informer les membres de sa parentèle concernés de l'intérêt de recourir à une consultation médicale auprès d'un généticien ».

**Proposition 39** : il convient de distinguer clairement deux étapes : 1- le recueil et le stockage dans un centre de ressources biologiques où les données ne peuvent pas être anonymes puisque les résultats de l'analyse doivent pouvoir



être utilisées au profit du malade examiné ; 2- l'utilisation de ces données dans un protocole de recherche. Dans ce dernier cas, les données doivent être rendues anonymes. Il n'y aura donc pas de retour possible d'information individuelle. Seule une information générale pourra être délivrée à la fin de l'étude. Peut-être un registre national des études génétiques avec leurs résultats serait-il utile. Il devrait être disponible sur un site Internet où les patients et leurs médecins pourraient se renseigner. L'Agence de la biomédecine serait le lieu de dépôt des résultats et serait chargée de leur publication.

**Proposition 40** : ajouter : « Au cas où le donneur d'échantillon serait décédé, l'utilisation des prélèvements dans des recherches non prévues initialement pourra s'effectuer librement. Si le patient est en vie, et qu'il a reçu une information complète et donné son consentement, les études secondaires, qu'elles soient ou non de nature génétique, doivent être autorisées sous réserve que les données obtenues soient rendues anonymes pour l'étude concernée ».

**Proposition 41** : la création de collections d'échantillons à partir de prélèvements effectués à des fins diagnostiques ne devrait pas nécessiter l'autorisation d'un comité de protection des personnes (CPP) dont les missions sont de protéger les personnes se prêtant à des travaux de recherche. Cette création devrait être subordonnée à une seule autorisation administrative (Comité consultatif sur les ressources biologiques dépendant du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche).

## **Chapitre 5.** *Pierre Jouannet et Yves Le Bouc*

### **La recherche sur les embryons humains et les cellules embryonnaires (p. 43-51)**

**Propositions 45, 46, 47, 49, 50** : pas de remarques.

**Proposition 43** : l'interdiction de la recherche sur l'embryon ne peut être maintenue par principe. Il est inadéquat et il serait même dangereux qu'une interdiction de principe soit maintenue au nom d'un antagonisme entre recherche et protection de la vie. L'interdiction de principe de toute recherche sur l'embryon ne peut être justifiée par la protection d'embryons qui n'ont pas d'autre avenir que l'arrêt de leur vie. Elle ne serait pas dans l'intérêt des embryons susceptibles de se développer et de vivre. Une recherche peut être menée au bénéfice de l'embryon de manière similaire aux recherches de type clinique qui peuvent être menées à tous les âges de la vie.

Dans tous les cas, les recherches sur l'embryon devraient faire l'objet d'un encadrement réglementaire rigoureux qui devrait distinguer deux catégories de recherches, celles réalisées sur des embryons n'ayant pas d'autre avenir que

l'arrêt de leur développement et celles réalisées sur des embryons destinés à vivre. Ces dispositions ne seraient pas incompatibles avec les recommandations du Conseil Constitutionnel ni avec l'article 18 de la convention d'Oviedo.

L'opportunité d'une recherche sur l'embryon a été soulignée par l'Académie nationale de médecine dès 1995 (*Bull. Acad. Natle Méd.*, 1995, n° 179). Cette position a été confirmée en 1996 (*Bull. Acad. Natle Méd.*, 1996, n° 180) et en 2002 quand l'Académie a développé les deux notions originales de « médecine de l'embryon » et d' « embryon patient » qui fondent au plan déontologique et éthique à la fois le respect dû à l'embryon et l'obligation de recherche clinique à cet âge comme à tout autre âge de la vie (*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186, n° 1 et 186 n° 5).

**Proposition 44** : ajouter « ou scientifique » après « finalité médicale » pour être en accord avec les dispositions prévues pour la recherche biomédicale à tous les autres âges de la vie (CSP, article L1121-2).

**Proposition 48** : le terme « nature » de la recherche projetée est trop imprécis. Les couples devraient pouvoir donner leur consentement pour une ou plusieurs des grandes catégories de recherche auxquelles les embryons qu'ils donnent seraient destinés :

- recherches pour lutter contre la stérilité et améliorer les méthodes d'AMP,
- recherches pour améliorer les connaissances sur le développement embryonnaire,
- recherches sur les cellules souches embryonnaires et leurs dérivés.

**Proposition 51** : la recherche sur les embryons destinés à naître ne saurait être interdite pour les raisons évoquées plus haut. Cette disposition est de plus contradictoire avec celles du décret n° 2006-121 du 6 février 2006 prévoyant que les recherches autorisées peuvent avoir pour objet le traitement des affections de l'embryon. Le transfert des embryons ayant fait l'objet d'une recherche devrait donc être autorisé si nécessaire dans des conditions offrant les meilleures garanties d'efficacité et d'innocuité.

## **Chapitre 6.** *Francis Galibert et Alexis Brice*

### **La brevetabilité des éléments et produits du corps humain (proposition 52)**

Cette proposition nous semble devoir être complétée en traitant la question de la brevetabilité des lignées de cellules souches embryonnaires humaines. Dans la situation présente, l'Office européen des brevets refuse de breveter toute amélioration de procédé touchant par exemple l'adaptation à la production industrielle des techniques de laboratoire. Cette situation met en position de faiblesse les laboratoires et industriels européens par rapport à ceux du reste

du monde. Il faut donc bien préciser que les cellules souches en elle-mêmes ne sont pas brevetables, mais que les procédés permettant de les obtenir de façon industrielle et leur utilisation le sont.

## **Chapitre 7. Yves Chapuis et Luc Douay.**

### **Le don d'organes et de tissus (propositions 53-75)**

#### **— Greffes d'organes (propositions 53-67). Yves Chapuis**

**Propositions 53-59, 61-64, 66, 67** : pas de remarques.

Toutefois si les préconisations 53, 54, 55, 56, 57 sont absolument pertinentes puisque leur objectif est d'améliorer le nombre et la réalisation des greffes, on peut se demander si elles relèvent vraiment de la loi et si les réformes à entreprendre ne doivent pas emprunter une autre voie. Il faut ajouter que les mesures proposées ont une incidence financière lourde sur les établissements (coût de l'activité de recensement, autonomie des équipes de prélèvements et de greffes, développement de la formation des préleveurs, renforcement des équipes de transplantation). En revanche, la proposition 58 nécessite certainement l'intervention du législateur. De plus, la question des patients opérés à l'étranger n'est pas abordée. Quelle prise en charge au retour, dans l'éventualité de complications, d'indication de retransplantation précoce ou tardive ? Quel doit être le comportement des chirurgiens transplantateurs français et, en particulier, de ceux opérant dans des pays dépourvus de toute règle éthique et ne respectant pas les règles édictées par le Parlement européen et la loi française. Ces problèmes seront-ils considérés dans les décrets d'application de la loi ?

**Proposition 60** : l'accent mis sur l'avantage que présente la greffe de rein par rapport à la dialyse aussi bien en terme de qualité de vie que de coût et, donc, une publicité accentuée en faveur de la première ne va-t-elle pas accentuer la pénurie actuelle qui ne peut être corrigée que partiellement dans l'hypothèse la plus favorable, et, aussi, accentuer la pression sur les donneurs vivants ? Une nouvelle rédaction pourrait être proposée : « Mieux informer les malades souffrant d'insuffisance rénale des différents traitements disponibles et de leur complémentarité, la dialyse précédant habituellement la greffe. Dans tous les cas, il convient de promouvoir l'éducation thérapeutique des patients avec l'aide des associations qui les représentent ».

**Proposition 62** : elle incite les sociétés savantes « à ouvrir un débat sur la procédure de prélèvement après arrêt cardiaque (catégorie Maastricht III) ». Cette catégorie correspond à l'arrêt cardiaque survenant chez un patient en service de soins intensifs après interruption volontaire des soins. Le groupe de

travail de l'Académie sur le prélèvement « à cœur arrêté » n'avait pas retenu cette éventualité. Cette proposition engage à reprendre la réflexion.

**Proposition 64** : dans son rapport sur le don à partir de donneurs vivants, l'Académie s'était prononcée clairement contre le don altruiste, mais avait laissé ouverte la question du recours au don croisé. En préconisant d'autoriser le **don croisé** dans un cadre strict, la **proposition n° 64 nous** paraît justifiée.

**Proposition 65** : le maintien des comités « donneurs vivants » est souhaitable. Mais l'allusion à des comités scindés en deux groupes distincts mériterait d'être précisée. Certes, cela est du ressort de l'Agence de la biomédecine. Mais l'Agence a été jusqu'à présent, discrète sur ce point. La question est en fait : comment remédier à la lourdeur de la procédure ?

— **Greffes de cellules souches.** *Luc Douay.*

*Propositions 68, 69, 70, 71* : pas de remarques.

**Chapitre 8.** *Jean-jacques Hauw et Dominique Lecomte.*

### **Le respect et l'identité du corps de la personne décédée (propositions 72-75)**

**Propositions 73 et 75** : pas de remarques

**Proposition 72** : on peut remarquer que la restitution des organes prélevés sur le corps obéit déjà à un protocole européen datant de 1999. Les agents de chambre mortuaire ont vu leur rôle strictement limité à la reconstitution des corps à l'exclusion des prélèvements post-mortem. La création d'un métier de « technicien d'autopsie et de biothèque » paraît devoir s'imposer pour pallier ce manque à l'instar de ce qui existe dans de nombreux pays, par exemple le Canada où ils sont dénommés « prosecteurs ». Il convient de préciser que la restitution du corps du défunt dans un délai raisonnable doit tenir compte de la procédure judiciaire.

**Proposition 74** : même en matière civile, on peut avoir à procéder à l'identification d'un cadavre à la demande de la famille (accidents d'avion, par exemple, à la suite duquel seuls des fragments humains sont recueillis ou identification d'ossements de parents morts au cours de guerre, comme c'est le cas en Espagne actuellement). Il paraît difficile d'interdire aux familles de s'assurer de l'identité de restes humains pouvant être ceux de leurs ayant droits. Cette proposition doit être réécrite en ajoutant « Cette règle ne s'appliquera pas lorsque l'identification par analyse génétique est rendue nécessaire du fait de l'impossibilité d'utiliser d'autres méthodes ».

**Chapitre 9.** *Bernard Lechevalier, Michel Hamon, Edwin Milgrom, Claude-Henri Chouard, Pierre Corvol et Jean-Didier Vincent*

**Neurosciences, nanotechnologies et convergence des techniques (propositions 76-80)**

**Propositions 76, 78-80** : pas de remarques.

**Proposition 77** : cette proposition revient à empêcher toute recherche en sciences cognitives faisant appel à l'imagerie cérébrale chez le sujet normal. C'est donc un champ essentiel des neurosciences visant à comprendre les processus cognitifs qui serait interdit. La proposition doit être ainsi modifiée : « Limiter l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale à des fins médicales et de recherche scientifique ».

**Proposition supplémentaire (78 bis)** concernant les nanotechnologies : adapter la directive européenne REACH aux installations industrielles traitant des nanoparticules et utilisant les nanotechnologies. Instaurer une veille sanitaire renforcée propre aux nanoparticules non biodégradables, notamment les nanotubes de carbone et informer le public des éventuels accidents et des moyens mis en œuvre pour les prévenir.

**Chapitre 10.** *Claude Sureau et Aline Marcelli.*

**La loi bioéthique de demain.**

**Propositions 81, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95** : accord général

**Proposition 90** : il n'est pas actuellement dans les missions du Comité consultatif national d'éthique d'être un outil de communication. Indépendamment de la question de fond, on peut s'interroger sur les moyens à mettre en œuvre aussi bien sur le plan matériel que sur le plan humain.

**Proposition 91** : cette proposition devrait être raccourcie en supprimant la mention relative aux états généraux, d'autres formes de débat public étant possibles. Il convient, de plus, d'insister sur la nécessité d'une information pertinente en préparation du débat.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 22 juin 2010, a adopté le texte de ce rapport moins six non et vingt six abstentions.*



## RAPPORT 10-08

au nom d'un groupe de travail \*

### La prévention médicale de la récurrence chez les délinquants sexuels

MOTS-CLÉS : DÉLINQUANCE SEXUELLE/PRÉVENTION ET CONTRÔLE. PÉDOPHILIE. VIOL. INCESTE. CONSULTANTS. ENTRETIEN PSYCHOLOGIQUE. HORMONES, SUBSTITUTS D'HORMONES ET ANTAGONISTES D'HORMONES. HORMONE DE LIBÉRATION DES GONADOTROPHINES

#### *Medical prevention of recidivism by sexual delinquents*

KEY-WORDS (Index medicus) : SEX OFFENSES/PREVENTION AND CONTROL. RAPE. INCEST. CONSULTANTS. INTERVIEW, PSYCHOLOGICAL. HORMONES, HORMONE SUBSTITUTES AND HORMONE ANTAGONISTS. GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE

Edwin MILGROM \*\*, Philippe BOUCHARD \*\*\* et Jean-Pierre OLIÉ \*\*\*

## RÉSUMÉ

*La prévention médicale de la récurrence des délinquants sexuels a fait l'objet de nombreux débats. Cependant la considérable littérature scientifique consacrée à ce sujet a été peu évoquée et c'est elle que se propose d'analyser le présent rapport. De nombreuses publications montrent les limites de l'expertise de la dangerosité de ces sujets mais soulignent l'intérêt des méthodes dites actuarielles. Les traitements hormonaux et les psychothérapies n'ont qu'une efficacité limitée à moyen et long terme. Une politique de prévention de la récurrence ne peut donc, dans l'état actuel de nos connaissances, s'appuyer de façon prédominante sur des approches médicales.*

---

\* Constitué de : M<sup>mes</sup> C. BERGOIGNAN-ESPER, A. MARCELLI, M.O. RÉTHOTÉ, MM. R. ARDAILLOU, E.E. BAULIEU, P. BOUCHARD, E.A. CABANIS, C. DREUX, J.J. HAUW, C. JAFFIOL, Ph. JEANTEUR, J.Y. LE GALL, H. LÔO, E. MILGROM, R. MORNEX, J.P. NICOLAS, J.P. OLIÉ, H. ROCHEFORT, J.D. SRAER, B. SWYNGHEDAUV.

Membres de l'Ordre des médecins : Docteur P. Cressard, Docteur F. Stefani.

\*\* Membre de l'Académie nationale de médecine

\*\*\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

## SUMMARY

*Medical prevention of recidivism by sexual delinquents is controversial, yet the abundant scientific literature on this issue is often ignored. Many publications show how difficult it is to estimate the danger represented by convicted sexual criminals but underline the value of so-called actuarial approaches. Hormonal treatments and psychotherapy have limited effectiveness in the medium and long term. As a result, anti-recidivism policies cannot currently be based mainly on medical prevention.*

À l'occasion d'un fait-divers, souvent effroyable, le débat est périodiquement relancé sur le problème de la récidive des délinquants sexuels. L'opinion publique, les medias, le monde politique envisagent des mesures nouvelles et se tournent de plus en plus souvent vers la médecine pour trouver des solutions. Une loi récente et des recommandations de la Haute Autorité de Santé reflètent, entre autres, cette préoccupation.

Les réformes envisagées donnent lieu à des controverses. Les prises de position des intervenants correspondent à tout le spectre des sensibilités, mettant en avant, à des degrés divers, d'une part la nécessité fondamentale de protéger les victimes et d'autre part le désir de défendre les libertés individuelles y compris lorsqu'elles s'appliquent aux criminels. Cependant, de façon surprenante, si les aspects médicaux sont de plus en plus fréquemment évoqués, l'importante littérature scientifique internationale sur ce sujet est souvent ignorée dans le débat.

L'Académie nationale de médecine s'est donc proposé d'analyser les données scientifiques connues portant sur la prévention de la récidive des délinquants sexuels, de comparer ces données aux pratiques existant en France et d'en tirer des recommandations destinées à améliorer la situation actuelle.

L'Académie a volontairement évité d'aborder dans le présent rapport les aspects légaux ou éthiques qui ont déjà été largement examinés par ailleurs.

Les données colligées par l'Observatoire national de la délinquance et l'INSEE en janvier 2008 soulignent la grande fréquence des crimes et délits sexuels, mais aussi la difficulté à appréhender leur nombre de façon précise. En effet, une grande proportion d'entre eux ne sont jamais portés à la connaissance des tribunaux et de la police.

Ainsi, au 1-7-2007, il y avait en France 8 411 personnes écrouées pour faits sexuels. Au cours de l'année 2006, la police et la gendarmerie avaient eu à connaître 22 864 crimes et délits de cette nature.

Par contre une étude de victimisation portant sur les années 2005-2006 donne des chiffres beaucoup plus importants. Au cours de cette période 1,3 % de la population française de 18 à 60 ans aurait subi des violences sexuelles. On peut donc calculer qu'il y aurait eu 475 000 victimes dont 130 000 cas de viol et 100 000 cas de tentative de viol. Les souffrances subies par les victimes, la



gravité des conséquences psychologiques à long terme, surtout s'il s'agit d'enfants et d'adolescents, amènent à envisager comme une priorité l'amélioration des méthodes de prévention de ces crimes.

## Méthodes de traitement

### Thérapie anti-hormonale

Le traitement médical hormonal diminue l'effet des hormones masculines soit en freinant la production testiculaire de testostérone soit en bloquant l'action de cette hormone sur ses organes-cibles.

**L'inhibition de la production de testostérone** repose sur l'usage de stéroïdes ou de peptides qui suppriment la sécrétion de gonadotrophines, principalement celle de la LH.

- Les progestatifs de synthèse ont été les premiers utilisés dans cette indication, notamment sous leur forme *injectable* (*acétate de médroxyprogestérone* (MPA) ou Depoprovera®). L'administration de cette dernière supprime la production de testostérone par un effet antigonadotrope. Elle réduit donc en parallèle la production estrogénique qui résulte de l'aromatation de la testostérone. Le MPA, par ailleurs largement utilisé en contraception féminine est efficace sur des périodes de plusieurs jours, semaines ou même mois. Ce traitement a montré une remarquable efficacité, avec dans certains cas une exposition continue de huit ans, mais au prix d'effets secondaires : prise de poids, et surtout diminution de la masse osseuse. L'administration de MPA nécessite une surveillance biologique afin de vérifier régulièrement la baisse de la testostéronémie.
- Le deuxième progestatif utilisé dans cette indication est l'Acétate de Cyprotérone dont l'effet est double, antigonadotrope, et antiandrogène. Ses effets seront discutés plus loin.
- Les agonistes de la GnRH : ces molécules synthétiques ont une durée de vie plus longue que celle de la GnRH et de ce fait entraînent environ trois semaines après leur injection une « désensibilisation » des cellules gonadotropes. Il s'ensuit un effondrement de la LH et de la testostérone. Ces composés ne peuvent être administrés que par injection. Ils sont utilisés couramment chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate. Les conséquences biologiques et hormonales de leur administration sont équivalentes à celles de la castration chirurgicale. Cependant comme observé dans ce dernier cas toutes les érections ne sont pas abolies, en particulier chez les hommes jeunes. Des formulations actives pendant 3, 6 ou même 12 mois sont maintenant disponibles. Leur efficacité est largement démontrée dans la littérature, et ne nécessite plus de surveillance hormonale, mais plutôt une vérification de la réalité des injections. Des études ont été

publiées concernant la leuproréline et la triptoréline. En novembre 2009, le laboratoire IPSEN a mis sur le marché, à la demande du Ministère de la Santé, le Salvacyl<sup>®</sup> présentation fléchée du Decapeptyl<sup>®</sup> dans une formulation active pendant trois mois et dosée à 11,25mg. La prescription en est réservée aux psychiatres.

- Les antagonistes de la GnRH (Orgalutran<sup>®</sup>, Cetrotide<sup>®</sup>) sont aussi des peptides injectables, capables de supprimer la fonction gonadotrope et donc d'effondrer le taux de testostérone. Ils ont l'avantage d'agir immédiatement, puisque la désensibilisation n'est pas nécessaire. Ils présentent cependant deux inconvénients : la nécessité d'injections quotidiennes ou hebdomadaires, et leur coût, nettement plus élevé que celui des agonistes.

Les traitements par les agonistes ou les antagonistes de la GnRH produisent des effets secondaires comme les bouffées de chaleur, mais surtout l'ostéoporose, avec une diminution majeure de la masse osseuse au delà de six mois de traitement et un risque fracturaire. La privation estrogénique est également associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.

**Les antiandrogènes** : Ils agissent en entrant en compétition avec la testostérone pour la liaison à ses récepteurs nucléaires, mécanisme indispensable à l'activation des gènes androgéno-dépendants. Dans la mesure où ils n'affectent que la liaison aux récepteurs des androgènes, ces produits respectent les effets de la testostérone impliquant son aromatisation en estradiol. On sait que celui-ci est l'intermédiaire obligatoire de l'action de la testostérone sur la masse osseuse et le système cardiovasculaire.

Il existe deux catégories de produits :

- Les antiandrogènes non stéroïdiens. Ces molécules très puissantes, flutamide (Eulexine<sup>®</sup>) ou nilutamide (Anandron<sup>®</sup>), ont deux inconvénients majeurs. D'une part, elles doivent être associées à un supprimeur des gonadotrophines de nature stéroïdienne ou à un analogue de la GnRH. En effet, la levée du rétrocontrôle négatif, conséquence de la privation androgénique, entraîne inévitablement une élévation de la LH et secondairement celle de la testostérone. Cette dernière va empêcher, à son tour, la liaison de l'antiandrogène aux récepteurs. D'autre part ces produits ont une toxicité hépatique, ayant quelquefois entraîné la mort par hépatite fulminante. Leur usage est donc réservé aux cancers de la prostate où le pronostic vital est en cause.
- L'acétate de cyprotérone ou Androcur<sup>®</sup> reste l'antiandrogène de référence. Il s'agit d'un progestatif, dérivé de la 17-hydroxy progestérone, qui possède une double action : antigonadotrope et antiandrogène au niveau des récepteurs. Il est également utilisé dans le traitement du cancer de la prostate. Ce composé est cependant moins puissant que les antiandrogènes non stéroïdiens. Il peut être administré sous forme orale à la dose de

100 à 200 mg par jour ou sous forme injectable (non commercialisée en France) à la dose de 300 ou 600 mg par semaine ou par quinzaine. Les résultats rapportés sont bons, pourvu que le traitement soit pris régulièrement et que l'efficacité en soit contrôlée. En effet la surveillance biologique, hormonale n'est pas simple dans la mesure où le taux de testostéronémie ne baisse que d'environ 50 %. Le reste de l'effet de la molécule est la conséquence d'une action sur les récepteurs dont l'appréciation clinique est difficile. Les effets secondaires sont significatifs : fatigue, gynécomastie, et comme pour tous les produits à activité antigonadotrope, perte osseuse et augmentation du risque cardiovasculaire. Il existe une toxicité hépatique avec même quelques cas d'hépatite grave. Cela explique que l'utilisation de ce produit n'ait pas été autorisée dans certains pays, comme par exemple les États Unis.

- La testostérone exerçant des effets pléiotropiques, cognitifs, musculaires, osseux, cardiovasculaires la diminution de sa concentration ou de ses effets entraîne des conséquences qui peuvent être graves. Ceci justifie la prise en charge de ces risques par un interniste : traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose, surveillance cardiovasculaire etc.

Ainsi, les possibilités thérapeutiques des traitements visant à réduire les pulsions sexuelles sont nombreuses. On peut cependant réduire le choix à l'acétate de cyprotérone et surtout aux analogues de la GnRH. Ces derniers ont une efficacité remarquable et sont présentés sous une formulation injectable de longue durée d'action. Il est actuellement admis que le traitement antihormonal doit toujours être associé à une psychothérapie.

## **Psychothérapie**

En France, les psychothérapies dérivées de la théorie psychanalytique sont les plus fréquemment utilisées. Elles tendent à identifier les contenus inconscients à l'origine des passages à l'acte. Les évaluations des résultats de ces traitements psychanalytiques et psychodynamiques sont rares et pratiquement inexistantes dans le domaine de la délinquance sexuelle (Gabbard, 2010).

Les thérapies comportementales des délinquants sexuels sont apparues à partir des années 60 et ont été rapidement modifiées en thérapies cognitivo-comportementales ou TCC. Un des objectifs retenus pour ces psychothérapies est la prévention de la récurrence. La première étape consiste à motiver le sujet en lui soulignant les avantages d'un traitement. Les sujets qui réfutent la réalité de l'agression sexuelle commise et ceux qui ne reconnaissent pas la souffrance induite par leur comportement sexuel agressif ne peuvent évidemment pas entrer dans un tel programme thérapeutique. Les fréquentes comorbidités psychiatriques (addiction, trouble du contrôle des impulsions, dépression...)

doivent recevoir un traitement spécifique. Ce dernier est d'ailleurs réputé améliorer l'efficacité propre des thérapies psychologiques ou biologiques ayant pour objet la modification des comportements sexuels.

Les traitements peuvent s'effectuer en groupe ou individuellement, sans qu'aucune évaluation publiée ne permette de comparer les bénéfices de ces deux modalités.

Les objectifs fixés sont selon le cas (Marshall et coll.2006) :

- l'amélioration de l'estime de soi : cela facilite l'adhésion du sujet à sa psychothérapie et lui permet d'évoluer dans ses modes de pensée et de comportement ;
- l'acceptation de sa propre responsabilité, en particulier lorsque le sujet cherche à minimiser certains aspects de ses actes d'agression ;
- la reconstruction de la trajectoire biographique du sujet, identification des éléments saillants permettant ainsi au thérapeute de mieux le comprendre ;
- la définition des modalités d'accomplissement des actes d'agression avec reconstruction des étapes menant vers l'acte de délinquance sexuelle ;
- l'apprentissage de la reconnaissance des émotions d'autrui avec renforcement de l'empathie à autrui : ce trait psychologique est souvent altéré chez les délinquants sexuels ;
- l'acquisition de capacités sociales déficientes, par exemple la capacité à s'exprimer ou à participer à un groupe ;
- le développement de stratégies de gestion des émotions ;
- l'évaluation des contenus sexuels : les agresseurs sexuels présentent souvent des déficits dans l'aptitude à une activité sexuelle normale et nécessitent donc une rééducation pour accéder à une telle activité.

Aucune étude n'a fixé la durée optimale de la psychothérapie : la littérature fait en général état de traitements s'étendant sur plusieurs mois ou années.

### **Évaluation de la dangerosité des délinquants sexuels**

Dans leur méta-analyse Hanson et Morton (2003) ont calculé un taux de récurrence de 13,8 % chez 23 494 délinquants sexuels suivis pendant une période de cinq à six ans. Des chiffres de même ordre de grandeur ont été publiés par divers autres auteurs (Craig et coll. 2008).

Il s'agit certainement d'une sous-estimation car ces statistiques s'appuient sur le nombre de condamnations. Or, comme nous l'avons vu précédemment, beaucoup de ces crimes et délits échappent à la justice. En outre certains criminels sexuels, en particulier les violeurs de femmes adultes, récidivent parfois sur un mode violent mais non sexuel. Ces faits ne sont pas inclus dans la statistique précédente. Précisons que la récurrence est rare dans les cas

d'inceste après qu'il y ait eu une intervention judiciaire (Schmucker et Losel, 2008).

La prévention médicale de la récidive ne peut pas s'appliquer à l'ensemble de la population des délinquants sexuels. Il est donc indispensable d'identifier les sujets les plus dangereux, ceux qui sont susceptibles de récidiver.

Dans ce but, trois sortes de méthodes ont été employées :

- l'évaluation clinique non structurée fait uniquement appel à l'expérience personnelle du psychologue ou du psychiatre. Elle varie évidemment en fonction du praticien qui l'exerce.
- l'évaluation clinique structurée se fonde sur l'analyse d'un certain nombre de caractéristiques du sujet définies préalablement. L'expert émet une opinion en fonction de ces données ainsi que de son impression clinique.
- très différentes sont les méthodes actuarielles. Celles-ci sont basées sur l'analyse statistique. Sont retenues uniquement les caractéristiques qui différencient de façon significative les délinquants récidivistes des non récidivistes. C'est une approche totalement empirique. On définit ainsi un certain nombre d'items qui permettent par addition d'obtenir une note globale, laquelle mesure la dangerosité du sujet.

Static-99 (Hanson et Bussiere, 1998) est probablement le test actuariel de dangerosité le plus employé. Il comporte dix items notés de façon binaire 0 ou 1, sauf l'item sur le nombre d'infractions sexuelles antérieures qui peut être coté 0, 1, 2 ou 3. Nous pouvons citer en exemple les items suivants : nombre de victimes, s'agit-il de proches du patient ou d'étrangers (plus à risque de récidive), s'agit-il de victimes de sexe féminin ou masculin (plus à risque de récidive), etc.

L'addition des notes item par item aboutit à une note (« score ») globale comprise entre 0 et 12. Cette note est alors rapportée à une échelle de récidive précédemment établie à partir d'une population de 1 086 délinquants sexuels. Soulignons que cette méthode a l'avantage d'aboutir à des résultats identiques lorsqu'elle est utilisée par des praticiens différents.

L'efficacité relative de ces approches a fait l'objet de nombreuses études.

Hanson et Morton-Bourgon (2008) ont effectué une méta-analyse comparative des diverses méthodes en utilisant 118 études différentes qui comportaient un total de 45 398 sujets. Ces auteurs ont observé que les méthodes actuarielles étaient les plus efficaces dans la prévision de la récidive, le jugement clinique non structuré s'avérant le moins efficace, l'évaluation clinique structurée ayant une efficacité intermédiaire.

Cependant, même avec les méthodes optimales, la qualité des informations obtenues reste imparfaite. L'efficacité, en termes de sensibilité et de spécificité, d'un test de dépistage est souvent mesurée par la représentation ROC

(Receiver Operating Characteristic). Celle-ci permet de définir un coefficient AUC (Area Under Curve) Une méthode de dépistage totalement non spécifique a une valeur d'AUC de 0,5. Une méthode aux performances idéales a un coefficient AUC de 1. Lorsque cette approche est appliquée aux tests de prédiction de la récurrence des délinquants sexuels (Craig et coll., 2008) on aboutit à un AUC d'environ 0,75. Ces prédictions ont donc une certaine valeur mais leurs résultats restent encore très imparfaits.

## **Résultats des traitements**

L'évaluation du résultat des traitements a pu être effectuée de façons diverses. Dans certaines études elle a été fondée sur l'interrogatoire des sujets au cours de leur suivi psychologique ou psychiatrique. Dans le cas de certaines paraphilies, essentiellement de la pédophilie, la pléthysmographie pénienne a été utilisée. Un dosage de la testostéronémie a été employé pour évaluer l'effet et l'observance des traitements antihormonaux. En fait tous ces paramètres sont trop indirects et le seul résultat vraiment important sur le plan pratique est la mise en évidence d'un effet du traitement sur le taux de récurrence.

Les études dans ce domaine sont cependant très difficiles et obéissent très rarement aux exigences habituelles des essais thérapeutiques. Il est difficile, pour des raisons éthiques évidentes, de mener des essais randomisés et encore plus d'administrer des placebos. La plupart des articles publiés portent sur des nombres limités de sujets, suivis quelquefois pendant des durées courtes. Certaines publications ne comportent pas de groupe témoin ou un groupe témoin non comparable à celui des sujets traités. Il n'est donc pas étonnant que des résultats complètement divergents aient pu être obtenus, en particulier dans l'évaluation des psychothérapies. Par ailleurs Schmuken et Losel (2008) notent, en comparant les diverses publications sur ce sujet, que l'effet thérapeutique rapporté est plus net lorsque ce sont les médecins soignants qui colligent eux-mêmes les cas de récurrence. Ces mêmes auteurs signalent que les résultats sont plus probants dans des projets modèles que lorsqu'on étudie les effets des traitements dans des conditions de routine.

Quelques études modèles ont été publiées sur les effets des traitements antihormonaux dans la prévention de la récurrence. Des résultats spectaculaires ont parfois été décrits. Cependant l'analyse plus précise de ces articles montre leurs limites.

Ainsi un des articles les plus cités est le travail de Rosler et Witzum (1998) qui ont étudié l'effet d'un analogue du GnRH chez trente hommes. Ils annoncent un résultat parfait : aucun comportement sexuel « anormal » chez ces délinquants pendant la durée de l'étude, alors que ces mêmes sujets indiquaient la survenue de 2 à 8 « incidents » sexuels par mois avant le traitement. Cependant à tous les stades de l'étude les sujets ont été sélectionnés. Ainsi

pour entrer dans l'essai, les sujets devaient être volontaires. Sur 49 volontaires, 19 ont été exclus pour des raisons diverses. En fonction du temps, le traitement hormonal a été arrêté chez un grand nombre de sujets : la moitié au bout de deux ans, les trois-quarts au bout de trois ans. Les auteurs de l'article notent eux-mêmes qu'à l'arrêt du traitement les symptômes réapparaissent. Or il faut souligner que les délinquants sexuels sont susceptibles de récidiver sur des périodes très longues, souvent de plusieurs dizaines d'années.

Plusieurs auteurs ont effectué des méta-analyses, permettant de rassembler des populations relativement importantes et de sélectionner les études méthodologiquement satisfaisantes.

Des séries non publiées, obtenues à partir de registres, ont été incluses. Ce dernier point permet d'éviter le biais bien connu selon lequel seuls les résultats positifs sont publiés.

La méta-analyse de Schmuker et Losel datant de 2008 est généralement considérée comme une des plus fiables. Elle regroupe 80 études différentes portant au total sur 22 181 sujets. Les auteurs concluent que le taux de récidive est abaissé de 37 % par les divers traitements utilisés. Dans cette analyse ont été incluses des publications portant sur la castration chirurgicale (Heim et coll.1979). Or, celle-ci a un effet très important car elle abaisse de 95 % le taux de récidive. Si on omet dans la méta-analyse les effets de ce type de castration, les traitements hormonaux et la psychothérapie abaissent de 25 % le taux de récidive. Signalons que la castration chirurgicale a été uniquement utilisée chez des volontaires qui sont une population à moindre risque de récidive et en général chez des pédophiles. Ces derniers limitent leur activité criminelle à des atteintes sexuelles. Les résultats ne sont pas extrapolables aux violeurs de femmes adultes qui sont fréquemment des sujets asociaux responsables à la fois de violences sexuelles et non sexuelles. Par ailleurs les méta-analyses ont montré que seul le traitement poursuivi après l'incarcération est d'une certaine efficacité. Lorsque la thérapie est limitée au séjour carcéral, elle n'empêcherait pas la récidive. De même les traitements sont plus efficaces chez les volontaires que chez ceux qui y sont soumis dans des conditions coercitives.

Notons que parmi les psychothérapies, seules les méthodes cognitives — comportementales ont montré un effet.

Certains auteurs restent cependant critiques sur les effets des traitements, en particulier des psychothérapies. Ainsi Rice et Harris (2003) ont repris la méta-analyse de Hanson et collaborateurs (2002) et ont souligné le fait que dans beaucoup d'études analysées, les témoins n'étaient pas comparables aux sujets traités. En effet ces groupes témoins incluaient une proportion non déterminée de sujets qui auraient refusé le traitement s'il leur avait été proposé ou qui l'auraient abandonné en cours de route. Rice et Harris considèrent que l'effet de la psychothérapie sur le taux de récidive n'est pas démontré. Ces mêmes auteurs soulignent un point important qui est le manque de corrélation

entre l'évaluation des progrès telle qu'elle est faite par le psychothérapeute et le taux de récidive.

## **Conclusions et recommandations**

Le présent rapport souligne les difficultés suivantes à l'élaboration d'une politique :

- nous n'avons qu'une capacité imparfaite pour prédire la dangerosité des sujets donc pour décider lesquels d'entre eux devraient se soumettre à un traitement.
- l'efficacité des traitements dans les essais actuellement publiés est déjà largement incomplète. Qu'en serait-il chez des sujets non plus volontaires mais contraints ? Qu'en serait-il par ailleurs, non plus dans des conditions d'essais limités mais dans une application de routine à une population hétérogène beaucoup plus importante et avec des moyens limités ?
- nous ne savons pas sur quels critères déterminer la durée des traitements, la part respective à laisser aux psychothérapies et aux thérapeutiques hormonales, la conduite à tenir devant la survenue des complications de ces dernières. Le problème est d'autant plus prégnant que la dangerosité des délinquants sexuels s'étend fréquemment sur plusieurs dizaines d'années.

En fonction de ces difficultés et des données précédemment exposées l'Académie nationale de médecine formule les recommandations suivantes :

- Améliorer la pratique des expertises de dangerosité des criminels sexuels en enseignant et en diffusant les méthodes actuarielles. Informer les magistrats et le public en général, du caractère très imparfait des prévisions, même quand l'expertise a utilisé les meilleurs instruments actuellement disponibles.
- Définir une politique qui ne soit pas uniquement basée sur des moyens médicaux. Les traitements à visée hormonale ou psychologique ayant une efficacité très partielle et quelquefois des effets secondaires marquants ne peuvent être le seul outil d'une politique de prévention de la récidive.
- Mettre en place des actions incitatives de recherche afin d'améliorer la prévention médicale de la récidive des délinquants sexuels. À l'heure actuelle, la recherche dans ce domaine est en France absolument sous dotée et mal structurée.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] BRIKEN P., WELZEL K., HABERMANN N., HILL A., BERNER W. — Antiandrogenic pharmacotherapy of sexual offenders and home leave steps in the forensic psychiatric hospital Berlin. *Psychiatr. Prax.*, 2009, 36, 232-237.
- [2] CODISPOTI V.L. — Pharmacology of sexually compulsive behaviour. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 2008, 31, 671-679.
- [3] COXE R., HOLMES W. — A comparative study of two groups of sex offenders identified as high and low risk on the Static-99. *J. Child Sex Abus.*, 2009, 18,137-53.
- [4] CRAIG L.A., BROWNE K.D., STRINGER I., HOGUE T.E. — Sexual reconviction rates in the United Kingdom and actuarial risk estimates. *Child Abuse Neglect.*, 2008, 32, 121-138.
- [5] Fédération française de psychiatrie, Direction générale de la santé, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Psychopathologies et traitements actuels des auteurs d'agressions sexuelles. 5<sup>e</sup> Conférence de consensus de la Fédération Française de Psychiatrie. Montrouge: John Libbey. Eurotext. 2002.
- [6] GABBARD G.O. — Psychothérapie psychodynamique. Elsevier Masson, 2010, 1-209.
- [7] GANNON T.A., COLLIE R.M., WARD T., THAKKER J. — Rape: Psychopathology, theory and treatment. *Clin. Psychol. Review*, 2008, 28, 982-1008.
- [8] GUAY D.R.P. — Drug Treatment of Paraphilic and Nonparaphilic Sexual Disorders. *Clin. Ther.*, 2009, 31, 1-3.
- [9] Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge des auteurs d'agression sexuelle à l'encontre des mineurs de moins de 15 ans. Argumentaire et Recommandations Juillet 2009.
- [10] Haute Autorité de Santé Auteurs d'agression sexuelle sur mineurs de moins de 15 ans : la Haute Autorité de Santé émet des recommandations pour leur prise en charge médicale.16 mars 2010. Communiqué de Presse.
- [11] HALL G.C. — Sexual offender recidivism revisited: a meta-analysis of recent treatment studies. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1995, 63, 802-9.
- [12] HANSON R.K., BUSSIERE M.T. — Predicting relapse: a meta-analysis of sexual offender recidivism studies. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1998, 66,348-362.
- [13] HANSON R.K., GORDON A., HARRIS A.J.R., MARQUES J.K., MURPHY W., QUINSEY V.L., SETO M.C. — First report of the collaborative outcome data project on the effectiveness of psychological treatment for sex offenders. *Sexual Abuse: A Journal of Research and Treatment*, 2002, 14, 149-194.
- [14] HANSON R.K., MORTON-BOURGON K.E. — The accuracy of recidivism risk assessments for sexual offenders: a meta-analysis of 118 prediction studies. *Psychol. Assess.*, 2009, 21, 1-21.
- [15] HEIM N., HURSCH C.J. — Castration for sex offenders. Treatment or punishment? A review and critique of recent European literature. *Arch. Sex Behav.*, 1979, 8, 281-304.
- [16] KRAVITZ H.M., HAYWOOD T.W., KELLY J. WAHLSTROM C, LILES S, CAVANAUGH JL Jr. — Medroxyprogesterone treatment for paraphiliacs. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law*. 1995, 23, 19-33.
- [17] LOOMAN J. — Comparison of two risk assessment instruments for sexual offenders. *Sex Abuse*, 2006, 18, 193-206.

- [18] MARSHALL W.L., MARSHALL L.E., SERRAN G.A., FERNANDEZ Y.M. — Treating sexual offenders. *Tand F Informa*, edit N. York, 2006, 1-253.
- [19] Observatoire National de la Délinquance. La criminalité en France. Rapport 2007. Bauer A. ed., CNRS éditions.
- [20] PARAS M.L., MURAD M.H., CHEN L.P., GORANSON E.N., SATTTLER A.L., COLBENSON K.M., ELAMIN M.B., SEIME R.J., PROKOP L.J., ZIRAKZADEH A. — Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009, 302, 550-561.
- [21] RICE M.E., HARRIS G.T. — The size and sign of treatment effects in sex offender therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, 989, 428-440.
- [22] ROCHIRA V. and Carani C. — Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol.*, 2009, 5, 559-568.
- [23] ROSLER A., WITZTUM E. — Treatment of men with paraphilia with a long acting analogue of gonadotropin releasing hormone. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 416-422.
- [24] SALEH F.M., NIEL T., FISHMAN M.J. — Treatment of paraphilia in young adults with leuprolide acetate: a preliminary case report series. *J. Forensic Sci.*, 2004, 49, 1343-1348.
- [25] SCHMUCKER M., LÖSEL F. — Does sexual offender treatment work? A systematic review of outcome evaluations. *Psicothema.*, 2008, 20, 10-16.
- [26] STOLERU S. — The brain, androgens and pedophilia in *Hormones and sexual behaviour*. Pfaff D., Kordon C., Chanson P., Christen Y. eds. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 2008, 163-175.
- [27] THIBAUT F., CORDIER B., KUHN J.M. — Gonadotrophin hormone releasing-hormone agonist in cases of severe paraphilia: A lifetime treatment? *Psychoneuroendocrinology*, 1996, 21, 411-419.
- [28] WARD T., GANNON T.A., BIRGDEN A. — Human rights and the treatment of sex offenders. *Sex Abuse*, 2007, 19, 195-216.
- [29] WINCZE J.P., BANSAL S., MALAMUD M. — Effects of MPA on subjective arousal, arousal to erotic stimulation, and nocturnal penile tumescense in male sex offenders. *Arch. Sex. Behav.*, 1986, 15, 293-305.

Nous remercions pour leur aide les personnalités auditionnées :

Docteur Magali BODON-BRUZEL, Maison d'arrêt SMPR de Fresnes ; Madame Noëlle CAMPO-CASSI, Juge d'Application des Peines, Tribunal de grande instance de Paris ; Docteur Frédéric CHAPELLE, Président de la Société Française des Thérapies Comportementales-Cognitives (Toulouse) ; Docteur Roland COUTANCEAU, Antenne de Psychiatrie Légale, La Garenne Colombes ; Professeur Michel PUGEAT, UMR\_S 863 — Hormones Stéroïdes, Protéines, Hôpital Debrousse (Lyon) ; Docteur Serge STOLERU, Unité INSERM 669 (Paris) ; Professeur Florence THIBAUT, Service de Psychiatrie, CHU de Rouen.

Nous sommes reconnaissants à Serge Stoléru d'avoir eu l'amabilité de relire le présent rapport

\* \* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 22 juin 2010, a adopté le texte de ce rapport moins six voix contre et dix-sept abstentions.*

## RAPPORT 10-09

Au nom d'un groupe de travail \*

### Santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée. Rôle du médecin traitant

MOTS-CLÉS : MÉDECINE AÉRO-SPATIALE. VÉHICULES DE TRANSPORT AÉRIEN.  
Hypoxie.

### *Health risks of long-distance air travel. Role of the general practitioner*

KEY-WORDS (Index medicus) : AEROSPACE MEDICINE. AIRCRAFT. HYPOXIA.

Jacques BAZEX \*\*, Emmanuel Alain CABANIS \*\*

## RÉSUMÉ

*Le transport aérien semble évoluer vers la mise en service de vols long-courriers (douze à seize heures de vol), de grande capacité (jusqu'à 6 à 800 passagers) dont une plus grande proportion de sujets retraités, âgés, plus fragiles. Les conditions de vol sont généralement bien supportées quand les passagers sont en bonne santé et que les vols sont de brève durée. Au-delà de quelques heures, les incidents sont plus fréquents : 70 % des incidents au-delà de quatre heures de vol, pour 30 % lors des premières quatre heures. Tenant compte du principe de non discrimination, imposant aux compagnies d'accepter toutes les personnes se présentant à l'embarquement, sachant que le futur voyageur sain ou porteur d'antécédents médicaux,*

\* Constitué de :

**Membres de l'Académie nationale de médecine** : M<sup>mes</sup> BRUGÈRE-PICOUX, MONERET-VAUTRIN, MM. ARDAILLOU, ARNÉ, AURENGO, BAZEX (Président), BEGUÉ, BOUNHOURS, BRUNELLE, CABANIS (Secrétaire), CHAMBRON, CHOUARD, COGNAT, DOUSTE-BLAZY, F. DUBOIS, FIESSINGER, GERMAIN, LACCOURREYE, LAUNOIS, LÉOPHONTE, LOGEAS, MICHEL, MONTASTRUC, NATALI, PHILIPPON, PICARD, RONDOT, TOUITOU, TRAN BA HUY, WATTEL.

**Invités extérieurs** : M<sup>mes</sup> KERRIEN, PELEGRIN, MM. CARLI, DE COURCY, CUPA, GOURBAT, RODRIGUEZ, RIVIÈRE, SICARD.

Ce Groupe de travail, dépendant de la Commission XX (Technologies biomédicales) de l'Académie nationale de médecine, a été initié lors de la séance délocalisée à Toulouse, le mardi 20 octobre 2010 (Organisateurs J. Bazex, L. Douste-Blazy)

\*\* Membre de l'Académie nationale de médecine

*n'est pas informé des situations cliniques et risques parfois sévères encourus, consciente que les connaissances médicales du personnel de bord sont très élémentaires et que l'équipement médical d'un aéronef est actuellement limité, l'Académie nationale de médecine souhaite que la prise en charge médicale soit renforcée en particulier lors de vol long-courriers à grande capacité et propose : — que le futur voyageur soit informé au préalable des situations et risques encourus, par la mise à sa disposition d'un « guide du voyageur » ; — que le futur voyageur, sain ou porteur d'antécédents médicaux, soit engagé à recueillir toutes informations et conseils utiles, auprès de son médecin généraliste. Celui-ci, pas toujours informé de cette responsabilité, pourra se rapprocher des médecins des compagnies aériennes ou suivre le certificat Universitaire de Médecine Aéronautique et Spatiale, ouvert à tous les médecins ; — soutient la proposition de former, parmi le personnel de cabine, un « correspondant médical de bord », en mesure d'assurer aussi la liaison avec le centre de régulation médicale au sol (SAMU de Paris pour Air France) en particulier lors d'un éventuel déroutement, sous l'autorité du commandant de bord seul maître de toute décision ; — engage les compagnies et les constructeurs à prévoir un emplacement dédié à la prise en charge d'un passager " malade ", dans le respect de la confidentialité et des soins, cet emplacement devant bénéficier de tous les équipements et moyens médicaux modernes, en particulier autour d'un poste de télé-médecine.*

## SUMMARY

*Air transport is seeing an increase in long-distance flights (12-16 hours average flight time), greater seating capacity, and a higher proportion of elderly, and hence more fragile, passengers. The French Academy of Medicine recommends that medical care be reinforced, particularly on long-distance flights, through the following measures: (i) passengers should be informed in advance of potential risks, through a Passenger's Guide, (ii) all future passengers should be encouraged to seek health advice and information from their general practitioner, (iii) flight crew members should receive training as " in-flight medical correspondents ", and (iv) airlines and plane designers should reserve a " medical space " on the plane, equipped with appropriate medical materials.*

## INTRODUCTION

Trois milliards deux cent millions de passagers aériens en 2006, le double entre 2006 et 2020 (Organisation Internationale de l'Aviation Civile), dont un nombre croissant sur vols « longue durée », eux-mêmes plus fréquents : ces chiffres augmentent constamment. Les vols peuvent durer jusqu'à 16-18 heures, grâce à l'allègement des machines (matériaux composites en fibres de carbone remplaçant l'aluminium). La répétition des vols, l'augmentation du nombre de passagers d'un avion (plus de 600 ! déjà courant sur Corsair avec certains vols 747) s'ajoutent à l'avance en âge des voyageurs (groupes de retraités) pour amplifier le risque de survenue, d'aggravation ou de révélation de manifestations diverses. L'homme d'affaire pressé (et stressé), par la fréquence de ses

déplacements, même sur vols domestiques de brève durée, est aussi concerné. Or, l'accès à un avion est ouvert à tous en référence au **principe de non discrimination**. A l'exemple des USA, les compagnies aériennes n'exercent pas de contrôle sanitaire préalable, à l'exception de la présence d'un voyageur allongé sur civière, d'un enfant en incubateur, d'un passager requérant une oxygénothérapie supérieure à deux litres d'oxygène/m, ou dans le cas d'événement extraordinaire attendu pendant le vol. Le futur voyageur doit connaître les quelques risques auxquels il s'expose et les règles lui permettant de les éviter. C'est donc à un médecin généraliste connaissant ces questions, consulté avant le vol, que revient la charge d'informer le futur passager des risques encourus et de le conseiller sur les attitudes à adopter [1].

### Fréquence des incidents médicaux survenant à bord des avions

La fréquence est difficile à connaître, les transporteurs n'étant pas tenus d'en fournir l'information. Les chiffres diffèrent [2]. Pour certains, 0,03 à 0,07 incidents médicaux surviendraient pour mille passagers, avec un seul déroutement pour raison sanitaire par million de passagers [5]. La compagnie Air France signale un incident médical pour 20 000 passagers, un décès sur 5 000 000 et un déroutement médical sur 20 000 vols (dont 40 % à posteriori injustifiés). En 2008, cette même compagnie a enregistré 8 129 incidents médicaux en vol dont dix décès et trente et un déroutements pour raison médicale (pas toujours légitimes à postériori !). D'autres informations (Cathay Pacific Airways) rapportent un incident pour dix à quarante mille passagers, soit cinquante à cent événements par jour. La compagnie British Airways rapporte 31 200 incidents médicaux dont 3 000 considérés comme sérieux à bord de ses avions (2007).

### Facteurs favorables à la survenue d'incidents médicaux (Tableau n° 1)

L'environnement dans lequel le voyage se déroule crée des perturbations physiologiques dont le passager n'est pas toujours conscient.

#### — Modifications physiologiques

Dysbarisme	Hypoxie d'altitude Composition de l'air
20 % entre 3 et 5000 pieds	A 8000 pieds $O_2 = 20,95 \%$
30 % à 8000 pieds (2438 m)	$P_i O_2 = 118 \text{ mm Hg}$
	$P_a O_2 = 68 \text{ mm Hg}$
	Saturation Hb = 93 %

**Une pression atmosphérique abaissée (hypobarie)** dans les cabines, altérerait le bien-être et la santé des passagers [3-5]. En altitude de croisière (au-dessus de 9 000 mètres, vols commerciaux), la pression de la cabine est celle qui correspond à une altitude de 1 524 à 2 438 mètres. En pratique, il serait souhaitable que la pressurisation de ces vols soit maintenue à celle d'une altitude 1 500 m. La mise en pressurisation s'effectue dès la fermeture des portes ; les variations de pression sont beaucoup plus progressives et moins brutales pour les vols long-courriers plus lourds, donc mieux supportées. L'éventualité d'une variabilité de gradient est exceptionnelle, en dehors d'anomalie accidentelle du circuit. L'hypobarie s'accompagne, (Loi de Boyle), d'une augmentation du **volume des organes, des cavités naturelles et des dispositifs médicaux à cavité**, puisque le volume occupé par un gaz est inversement proportionnel à la pression environnante. Sur un avion, **l'expansion atteint 30 %**. Le passager subit dans le même temps une **réduction de la pression partielle en oxygène** dans le sang artériel ( $\text{PaO}_2$ ) de 95 mm Hg à 70/60mm Hg. Si généralement les sujets sains supportent cette hypobarie avec dilatation des cavités gazeuses, une étude récente a soulevé certaines interrogations. Des volontaires sains adultes ont « volé » en caisson pendant vingt heures à une pression correspondant à une altitude de 2 438 mètres. Une symptomatologie évoquant un « mal aigu des montagnes » a été signalée par certains membres de ce groupe. La plupart des symptômes était présent dès la troisième heure de mise en situation, s'aggravant ensuite. De plus, il a été constaté qu'une légère hypoxie prolongée modifie la température corporelle et s'associe à des perturbations du sommeil, expliquant ainsi une fatigue persistante, après un vol sans franchissement de fuseau horaire [16, 17, 28].

**La qualité de l'air** en cabine doit aussi être prise en compte [6, 7]. En atmosphère habituelle, la température est à 20° C avec un taux d'humidité de 70 %. Dans une cabine, la température se situe autour de 22° C avec une hygrométrie de 10 à 20 %, bien inférieure au seuil de 40 %, seuil en dessous duquel se manifestent les premiers signes d'inconfort liés à cette baisse de l'hygrométrie avec l'hypoxie relative. L'hygrométrie réduite expose à un dessèchement des muqueuses ORL, respiratoires et oculaires (cornées), mais n'a en pratique aucun retentissement majeur sur l'état d'hydratation global de l'organisme, contrairement à une opinion souvent répandue. La teneur en  $\text{CO}_2$  est particulièrement faible en raison de la fréquence de renouvellement de l'air cabine (intégral toutes les six minutes). L'ozone est détruit par les convertisseurs ozone dont sont équipés les avions.

**De nombreux autres facteurs interviennent** à des degrés différents selon les passagers : vibrations, instabilité de l'appareil, immobilité, exigüité, inconfort, proximité, sonorité excessive, alimentation différente et excès de boissons alcoolisées, de café, boissons gazeuses, toutes alimentations à l'origine de flatulence.

**L'augmentation de la durée de vol** (12 à 14 h.) favorise l'apparition d'incidents. Pour une centaine d'incidents signalés, 23,9 % surviennent sur des vols de moins de quatre heures ; les 76,1 % restant sur des vols de durée supérieure à quatre heures. On peut comprendre qu'une population, en particulier composée de sujets âgés, porteurs d'affections diverses supporte difficilement les conditions de vol et ses désagréments au-delà de quelques heures.

- D'éventuelles conséquences de l'**exposition aux rayonnements ionisants cosmiques** [8-10] ont été régulièrement recherchées. Leur intensité, variable, dépend de plusieurs facteurs : durée de l'exposition, périodes de l'année, cycles solaires, altitude, latitude. Le rayonnement cosmique est plus intense au niveau des pôles qu'au niveau de l'équateur. Une exposition aux rayonnements cosmiques n'est pas sans risque, si elle est prolongée et répétée. Le personnel navigant, les grands voyageurs et les femmes enceintes, en particulier, pourraient être exposés, mais les toutes dernières recherches n'évoquent aucune répercussion importante sur eux. Certaines publications font état d'un taux plus élevé d'altérations chromosomiques chez le personnel navigant. Cependant, il n'a pas été démontré de relation avec une augmentation du risque carcinogène. Pour sa part l'Administration Fédérale Américaine de l'Aviation émet des bulletins d'alerte lors des éruptions solaires qui pourraient exposer les vols commerciaux à de trop fortes doses de rayonnements. Une valeur de 1mSv (un milli Sievert est défini par le Sievert Sv, unité d'équivalent de « dose biologique efficace » délivrée par le rayonnement à l'unité de masse du corps biologique irradié, avec 1Sv = 1J/kg = 100 rem = 1Gy) est la dose d'irradiation qu'il convient de ne pas dépasser.

## **Les incidents et pathologies rencontrés**

Certaines compagnies aériennes tiennent régulièrement le registre des plaintes des voyageurs. Pour sa part, Air France donne la liste des appels téléphoniques effectués depuis les avions vers le SAMU de Paris, avec la raison de ces appels (Tableau 2) et le déroutement éventuel (Tableau 3). A la lecture de ces tableaux, on constate que la majorité des incidents découlent directement ou indirectement des conditions du vol, mais que sont cités, aussi, d'autres incidents qui auraient pu survenir à tout autre moment. Les incidents cardiaques et/ou neurologiques, respiratoires, les plus sérieux, provoquent la plupart des déroutements [11, 12].

### ***Incidents médicaux les plus courants en vol***

Les voyages génèrent une **asthénie** même lors de voyage de courte durée aggravée par plusieurs facteurs environnementaux. **Anxiété, angoisse, craintes** — en particulier lors de conditions atmosphériques défavorables — **sont aussi constatées**. Un niveau sonore élevé majore les facteurs de stress

non exprimés par le passager. Selon le personnel navigant, le sentiment d'inquiétude est fréquent, bien perçu par le personnel de cabine sur des signes d'agitation ou un visage fermé ; il touche tout autant les voyageurs fréquents, en particulier lors du décollage et de l'atterrissage. **Excitation et perte de sérénité** sont des manifestations courantes chez les voyageurs occasionnels. Certains passagers signalent une symptomatologie de **mal aigu des montagnes**, asthénie, céphalées, photophobie, nausées, apparaissant dès la troisième à la sixième heure de vol. **Le mal de l'air**, (céphalées, vertiges, nausées, malaises, sueurs) n'est pratiquement jamais signalé dans les rapports ; cet état est rapporté à un vestibule intolérant aux basses oscillations et à une sensibilité des canaux semi-circulaires. Le personnel navigant reconnaît facilement le "**choc vagal**" (**sous toutes ses formes**), (**50 % des incidents médicaux signalés**), souvent spectaculaire, angoissant : malaise général, pâleur, sueurs froides, pouls filant, nausées, vomissements, vertige, lipothymies puis perte de connaissance. Cette symptomatologie régresse dès lors que le sujet est allongé, les jambes légèrement surélevées. L'incident, rapidement contrôlé, a pu apparaître souvent chez des voyageurs ayant eu à parcourir rapidement, lors d'une correspondance, de longs trajets encombrés de bagages à mains lourds.

Parmi les incidents plus rares, il faut citer les **allergies alimentaires**. Un **choc anaphylactique** (qui pourrait aussi concerner les pilotes) est toujours redouté, lié le plus souvent à la distribution de sachets de biscuits salés et apéritifs contenant de l'arachide, d'autres fruits à coque ou du sésame [13]. Sur 3 700 sujets allergiques à l'arachide empruntant les lignes aériennes, 62 ont présenté une réaction allergique par ingestion ou inhalation ou même simple contact cutané. L'adrénaline fut dispensée dans 79 % des cas traités. Les sujets à risque doivent être porteurs d'un certificat mentionnant leur risque ; **la nécessité d'une trousse d'urgence à proximité** contenant une seringue d'adrénaline confiée au personnel navigant doit être soulignée. Le personnel de cabine sait aussi que la pulvérisation de produits désinfectants prescrits par le Règlement sanitaire international peut déclencher des crises d'asthme ; le salbutamol doit toujours être gardé à proximité par les voyageurs à risque de crise d'asthme.

Les patients âgés, sous traitements divers, empruntant des longs courriers sont les premières victimes d'effets indésirables médicamenteux. Ils peuvent être « déphasés » dans leurs prises et subir des effets liés aux prises irrégulières (risque de surdosage ou sous dosage ou oubli d'un traitement indispensable parfois laissé dans les bagages en soute). Ils peuvent être sensibilisés par la prise simultanée d'alcool (en particulier la prise d'hypnotiques ou de benzodiazépines absorbés avec les boissons alcoolisées), la sécheresse des muqueuses et cutanée plutôt qu'une réelle déshydratation. Les interactions avec des médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants sont redoutées.

En fait, diverses circonstances ignorées ou surmontées sans difficulté lors d'un vol de quelques heures, s'associent volontiers pour rendre moins tolérable le voyage, quand un vol se prolonge.



**Conséquences cliniques de l'hypobarie avec expansion des gaz.** A l'intérieur de la cabine, la pression correspond à une altitude de 1 500 m ou plus. Bien avant qu'un équilibre ne puisse s'installer la pression des gaz des cavités reste plus élevée. Le passager sain peut se plaindre de quelques signes non alarmants : digestifs, ballonnement abdominal, flatulence, voire crampes abdominales, ORL et stomatologiques. Ces douleurs s'estompent en général après l'atterrissage de l'avion. En revanche, des complications sont à redouter pour le passager ayant des antécédents neurologiques, ophtalmologiques, otorhinolaryngologiques (otite moyenne), et surtout digestifs (obstruction digestive, diverticulaire colique, perforation intestinale, ouverture de plaie ou rupture de sutures après une intervention chirurgicale en particulier sous coelioscopie). Il est ainsi fortement recommandé d'éviter de voyager en avion dans un délai de 7 à 14 jours après une intervention chirurgicale. Le passager doit aussi être prévenu des **complications** qui peuvent survenir en cas de contention pneumatique, d'usage de canule d'alimentation, de port de cathéter urinaire, de sonde endotrachéale, ou de canule de trachéotomie ; les ballonnets de sonde ou les attelles pneumatiques de contention doivent être légèrement dégonflés en altitude pour éviter une compression et une ischémie tissulaire. Une surveillance attentive par un accompagnant informé des risques encourus est de règle lors de transport sanitaire.

La pratique de la plongée sous-marine mérite une attention particulière lorsqu'elle est pratiquée quelques heures avant un voyage en avion : l'hypobarie du vol peut être mal supportée avec le risque d'aéroembolie par formation de bulles d'azote (maladie de décompression). Les plongeurs doivent s'abstenir de voyager en avion pour éviter ces complications. Un intervalle de 12 heures, au mieux de 24 heures, est impératif si les plongées ont été répétées et profondes et, surtout, si un temps de décompression suffisant n'a pas été observé après chaque plongée.

### **Sphère ORL**

Les douleurs vives au niveau des sinus et des oreilles liées à la dilatation des cavités aériennes de l'oreille moyenne, sont violentes en particulier lors d'infections de la sphère ORL et quand le vol est de courte durée imposant une ascension et une descente rapides. **Les enfants** sont sujets aux **otites barométriques** qui sont très douloureuses arrachant les pleurs. Les manœuvres répétées de déglutition et le mâchonnement de gommes ou de sucettes évitent la plupart du temps ces désagréments.

**Douleurs dentaires.** Traitements radiculaires en cours et abcès dentaires exposent à des phénomènes douloureux lors de tout voyage aérien ; ils sont alors particulièrement mal supportés.

**Complications oculaires.** Les passagers de vol long-courrier doivent être informés de deux types de complications :

- D'une part, chez des patients opérés de décollement de rétine ou de vitrectomie avec injection intraoculaire de gaz expansif (S2F6 ou C3F8), justifiant l'interdiction formelle de vol. Ces gaz, expansifs à une altitude supérieure à 1 800 m, augmentent de volume avec comme conséquence une hypertonie oculaire grave. La contre indication au vol doit être maintenue pendant un mois après l'intervention chirurgicale.
- D'autre part, plus fréquentes sont les conséquences de la sécheresse oculaire. En effet, le vol d'une durée supérieure à 1 h est à l'origine de dessèchement par évaporation des larmes. Ce phénomène est fréquent dans la vie quotidienne où les syndromes secs sont favorisés en particulier par la pollution. L'administration répétée toutes les heures de larmes artificielles ou de produits dérivés de l'acide hyaluronique peut pallier cet inconvénient. Il faut en tenir compte chez les sujets porteurs de lentilles de contact car la sécheresse oculaire peut entraîner des lésions épithéliales cornéennes parfois graves. Il est impératif de multiplier les instillations de larmes artificielles et de produit lubrifiant, et, lors d'un vol dépassant trois à quatre heures, de remplacer systématiquement leurs lentilles de contact par des lunettes.

### **Incidents plus sévères et voyageurs souffrant d'antécédents médicaux**

#### ***Pathologies transmissibles*** [14-18].

L'exiguïté de certaines cabines, la promiscuité et un niveau d'hygiène élémentaire (lavage des mains) très discutable favorisent la transmission de germes. Le risque est très limité par des ventilations actives et le renouvellement de l'air (50 %, vingt à trente fois par heure à partir de l'air extérieur) avec des filtres HEPA captant 99,9 % des particules (bactéries, champignons, gros virus de 0,1 à 0,3  $\mu$ ). La transmission la plus habituelle se fera lors de la toux ou lors d'échanges de parole, mais le rôle des contacts directs et indirects (objet, poignée etc., transmission manuportée) est tout aussi important. Les risques de transmission sont certes réduits lors de vol de brève durée mais existent. Il arrive fréquemment que le voyageur lors de son retour se plaigne d'avoir contracté un état grippal, un rhume pendant un vol mettant en cause la température dans l'avion et l'air frais de la ventilation, estimant que les conditions étaient favorables à la contamination. Les exemples sont plus nombreux en vols longue durée. Différents types d'infections ont été constatées. Il peut s'agir d'infections contractées pendant le vol, véhiculées par des sujets en période d'incubation infectés avant le vol ou encore du transport de parasites porteurs d'agents infectieux. On peut citer : infections virales, parasitaires, bactériennes (y compris *Neisseria meningitis*). La transmission d'une infection par le bacille tuberculeux a pu être évoquée pour les vols de plus de 8 heures [26]), mais dernièrement certains auteurs en auraient

formellement écarté l'hypothèse, la durée d'un vol longue durée ne paraissant pas suffisante pour qu'une bacillose soit transmise. Les pathologies transportées par les flux migratoires transcontinentaux telles paludisme importé, dengue, chikungunya, grippe à virus A(H1N1), SRAS s'y ajoutent. Il faut aussi noter le transfert en retour de germes dont la sensibilité aux antibiotiques à pu être modifiée : bactéries multirésistantes et insectes porteurs de germes. Les risques d'implantation d'agents infectieux introduits en Europe ne doivent pas être occultés, les insectes acquérant de plus en plus de résistance aux insecticides.

### **Remarques**

- Les PCR réalisées sur les germes portés par les sujets infectés, lorsqu'elles ont pu être réalisées, ne révèlent pas la présence des mêmes agents. Ceci conduit à penser qu'en de nombreuses circonstances les différents germes ont été contractés avant le vol, la période d'incubation ayant précédé le vol.
- L'étude princeps concernant le risque de transmission d'infection entre passagers a été conduite par le CDC d'Atlanta. Des données complémentaires ont été fournies par un groupe de travail de l'OMS et de la compagnie Air China. Lors d'un vol, le risque de contamination serait limité au contact personnel ou à un territoire élargi aux deux rangées environnantes : l'exemple cité par la compagnie chinoise concerne une infection à corona virus ayant atteint 22 passagers et membres du personnel navigant commercial [PNC].
- « La rougeole qui voyage » existe encore : six cas de rougeole due au génotype B3, endémique en Afrique ont été diagnostiqués à Copenhague. Les enfants atteints revenaient de vacances en Afrique de l'Est. Le but de l'OMS « Éradication de la rougeole de la zone européenne en 2010 » ne semble pas atteint [6].
- Les infections acquises pendant le vol mais ne se manifestant que les jours suivant le retour de voyage, ne sont pas recensées. Pour sa part, la compagnie Air France, à la demande des autorités sanitaires, essaie de suivre ses passagers en mettant en place un système de « traçabilité ». Si un passager a présenté un tableau clinique évocateur d'une pathologie soupçonnée d'être contagieuse, il sera demandé à ses voisins immédiats de remplir des fiches qui seront transmises aux autorités sanitaires. En outre si un cas est identifié pendant le vol, le passager souffrant est attendu à la sortie de l'avion par un service médical d'urgence.
- La réduction du nombre des vols durant une épidémie ou une pandémie en développement semble ralentir son extension. Ce phénomène a été constaté à la suite de la journée du 11 septembre 2001 qui fut suivie d'une réduction importante de la circulation aérienne. Les épidémies en dévelop-

pement ont vu retarder leur « pic » de fréquence d'une quinzaine de jours, confirmant le rôle des transports aériens dans la dissémination d'une infection. Un ralentissement du développement d'une épidémie de plusieurs semaines, peut avoir l'avantage d'offrir des délais supplémentaires pour la mise en place d'une vaccination de masse. **Toutefois, selon les experts de l'OMS un arrêt total des transports aériens dans le monde n'aurait retardé que de quinze jours la progression de la dernière épidémie H1N1.**

**PS: Le lecteur est invité à consulter le Bulletin épidémiologique hebdomadaire pour les voyageurs, 2010 [30].**

**Pathologie du comportement. Cas du passager incontrôlable [19].** Plusieurs types de troubles du comportement peuvent être observés ; ils méritent une attention particulière de la part du personnel navigant car ils sont susceptibles de perturber le déroulement d'un vol.

- Aérophobie. Le cas est fréquent, intéressant un tiers des passagers, il représente 20 % de la population. **Parmi ces passagers qui manifestent une appréhension du vol, rares sont ceux qui présentent une symptomatologie majeure** (sujet polypnéique en hyperventilation, logorrhéique, devenant hyperactif), une perte de connaissance restant exceptionnelle.
  - Syndrome de sevrage : tabagique, éthylique, toxicomane (héroïnomane). Le sujet est rapidement d'une extrême agitation, instable et devient très vite incontrôlable. En prophylaxie, le recours à des timbres nicotiques ou des gommes à la nicotine de substitution peut être utile, mais n'empêche pas qu'un passager en moyenne sur vol long-courrier, n'aille " s'enfermer " dans les toilettes pour fumer !
  - État psychiatrique mal équilibré avec décompensation aiguë.
- Dans ces situations, le passager peut apparaître « incontrôlable ».

Primitif ou secondaire, le phénomène n'est pas nouveau et a tendance à se renouveler trop fréquemment. Les actes les plus violents se déroulent dans les classes affaires ou en première. Ils sont le fait de passagers parfois " célèbres ", fortunés et capricieux, et qui ont tendance à s'estimer au dessus des lois. L'alcool est à l'origine de nombre de ces altercations d'autant qu'en altitude, la diminution de la PaO<sub>2</sub> a des conséquences fâcheuses sur l'organisme plus sensible. D'ailleurs, qu'il s'agisse du mélange **alcool-hypoxie ou des mélanges alcool-médicament-hypoxie ou encore drogue-alcool-hypoxie, les conséquences sur le comportement du passager sont redoutables.**

La réglementation interne d'Air France classe les perturbateurs en trois catégories :

Catégorie 1 : passager indiscipliné contestataire, réfractaire aux procédures et aux consignes de sécurité ;

Catégorie 2 : passager perturbant ses voisins et le travail de l'équipage ;

Catégorie 3 : perturbateur « carrément dangereux » : violent, s'en prenant physiquement à l'équipage, justifiant des mesures de neutralisation.

Pour 74 millions de passagers embarqués chaque année, Air France gère 1 400 dossiers de voyageurs avec anomalies du comportement, du simple incident à l'acte plus grave. Chaque mois, deux affaires en moyenne font l'objet d'une plainte, car le vol a été mis en danger. Au niveau mondial, les experts estiment qu'il se produit environ 5 000 incidents graves par an. De l'avis général, les sanctions prises par la justice française à l'encontre des fauteurs de troubles sont insuffisantes.

***Insuffisants cardiaques, ou respiratoires et sujets anémiques peuvent ressentir des signes de décompensation [20].***

On ne peut que redouter que l'hypobarie s'accompagnant d'hypoxie puisse affecter les sujets souffrant d'insuffisance respiratoire et/ou cardiaque ou d'affection hématologique. Pour le passager sain, l'hypobarie et l'hypoxie en cabine s'accompagnent d'une diminution de 3-4 % de la saturation en oxyhémoglobine, ( $Pa O_2 = 60\text{mmHg}$ ), bien supportée et généralement sans conséquence. En revanche, pour les passagers souffrant de manifestations cardiaques, pulmonaires ou hématologiques, selon la durée des vols et leur répétition, une **pression partielle oxygène abaissée** peut favoriser la décompensation d'un état préexistant instable. Un voyage aérien nécessitant un apport supplémentaire en oxygène doit être préparé. Des documents sur l'état de santé doivent être fournis au médecin de la compagnie aérienne. Une étude prospective (2007) a montré que 18 % des passagers ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique avaient souffert d'une gêne respiratoire, au moins légère, pendant le vol. L'hypobarie-hypoxie a un retentissement plus important chez un sujet insuffisant respiratoire chronique (déjà hypoxique). Une expertise a été conduite sur ce sujet par la Société Française de Pneumologie et l'ANTADIR [9]. Le transport aérien est légitimement contre-indiqué chez un patient en insuffisance respiratoire dont la  $Pa O_2$  sous oxygène est  $< 60\text{ mmHg}$  ( $Sa O_2 < 90\%$ ). Toutefois chez ces patients à valeurs pathologiques  $> 60\text{mmHg}$  en oxygénothérapie de longue durée, une oxygénothérapie continue pendant toute la durée du vol est indiquée. Le transport aérien est aussi contre-indiqué chez un patient sous ventilation mécanique non équilibré par son appareillage, c'est-à-dire dont l'hypoventilation alvéolaire n'est pas corrigée par la ventilation. Un pneumothorax est, bien sûr, une contre-indication au voyage aérien. Un délai de deux semaines est requis après résolution complète, comme après chirurgie thoracique [21]. Un sujet souffrant d'apnée du sommeil peut voyager avec son équipement en cabine, si celui-ci est agréé par la compagnie.

### **Evènements coronariens — arythmies**

Chez un sujet ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance coronarienne connue et traitée, le stress psychologique du vol prolongé peut favoriser la survenue d'une crise d'angor ou d'un évènement coronarien. Toutefois des enregistrements ambulatoires de l'électrocardiogramme sur quelques sujets coronariens stables n'ont pas mis en évidence d'ischémie myocardique. Il faut rappeler que les vols sont contre-indiqués sept à dix jours après un infarctus ou un angor instable ou durant les deux semaines suivant soit une angioplastie avec stent soit un pontage aorto-coronarien. Le stress émotif et l'hypoxie favorisent, au cours de vols prolongés, les crises de fibrillation auriculaire ou de tachycardies paroxystiques chez des sujets ayant des antécédents d'arythmie. Le risque non évalué paraît très faible. Les vols de longue durée sont cependant déconseillés chez des patients souffrant d'arythmies mal contrôlées par les traitements habituels.

*Le risque thromboembolique des voyages aériens* [22, 23]. La survenue d'embolies pulmonaires graves au décours de voyages aériens a souligné le risque de thromboses veineuses survenant pendant le transport aérien. Les études ultrasonores systématiques conduisent à évaluer le risque à 1,2 % des voyageurs, mais si l'on ne retient que les thromboses symptomatiques, le risque apparaît de 0,05 % seulement. Le risque est fonction de la durée du vol devenant significatif au delà de six heures avec un risque d'accidents thromboemboliques multiplié par quatre.

Ainsi le transport aérien apparaît comme un facteur de risque faible de thrombose veineuse qui ne devient significatif que chez les voyageurs ayant un autre facteur de risque : âge, antécédents de thrombose veineuse, thrombophilie, contraception oestro-progestative, obésité, varices, intervention chirurgicale récente, tabagisme, grossesse.

En ce qui concerne le risque de thrombose veineuse, les recommandations suivantes peuvent être proposées :

- Tous les voyageurs doivent éviter la déshydratation, bouger fréquemment leurs jambes dans leur fauteuil et se déplacer dans l'avion.
- Les voyageurs sans facteur de risque connu, quelle que soit la durée du vol, ont un risque si faible de thrombose veineuse qu'aucune autre mesure prophylactique n'est nécessaire.
- Si le médecin considère que la présence de facteurs de risque de thrombose justifie une prophylaxie, le port d'une contention élastique sous le genou de classe 2 (pression à la cheville de 15 à 30 mmHg) a démontré son efficacité et doit être recommandé pour les voyages de plus de six heures.
- Les héparines de bas poids moléculaire ou le fondaparinux (inhibiteur du facteur X) bien que n'ayant pas d'indication validée peuvent être prescrits à

dose prophylactique le jour du voyage et le jour suivant chez les sujets pour lesquels la contention n'est pas possible ou le risque très élevé.

Les accidents thromboemboliques cliniques surviennent le plus souvent dans les heures ou les jours qui suivent le voyage. Les passagers à risque de thrombose doivent être avertis de ce risque « retardé » et incités à consulter en cas de douleurs, d'un œdème d'un membre inférieur, d'une symptomatologie thoracique, ou d'une syncope.

### **Remarque**

À la suite de plusieurs études, il a pu être précisé que les passagers effectuant des vols en haute altitude auraient entre 1,5 et 3 fois plus de risque de présenter une phlébite que leurs homologues au sol. Une étude auprès de 9 000 hommes d'affaires, voyageant fréquemment et suivis pendant quatre ans, montrerait qu'une phlébite survient tous les 4 656 vols. En outre, ce risque augmente lorsque se multiplient les vols consécutifs. Il faudrait donc rester au sol pendant deux semaines au moins pour réduire le risque. Enfin les auteurs s'accordent pour reconnaître que la prescription d'aspirine n'aurait aucun intérêt préventif.

### **Déséquilibre du diabète [24]**

Le sujet diabétique traité par insuline doit impérativement prendre conseil auprès de son médecin car 10 % des sujets traités par insuline subissent des épisodes d'hypoglycémie, lors ou dans les suites de voyages de longue durée. Un plan de soins doit être préparé en collaboration avec le médecin traitant et observé durant le voyage et dans ses suites immédiates. Il est aussi important de souligner deux points : le voyageur doit garder dans son bagage à main l'insuline qui ne peut être laissée dans la soute à bagage et doit laisser les ampoules et seringues utilisées dans les conteneurs prévus à cet effet.

### **Manifestations et incidents se révélant après le vol**

L'embolie pulmonaire survenant après le vol ou dans les jours suivants a déjà été évoquée : malaise général, gêne à la marche, douleur au mollet ou douleur thoracique sont des signes éminemment évocateurs.

### **Le décalage horaire [25]**

Les effets du décalage horaire, « Jet Lag », sont mineurs pour un voyage inférieur à quatre fuseaux horaires et sont mieux supportés lors d'un voyage vers l'Ouest que vers l'Est. Ces effets Jet Lag peuvent être ressentis plusieurs jours après le retour : il s'agit de malaise général, fatigue, insomnie et somnolence, difficultés au réveil, baisse des capacités physiques et mentales, perte d'appétit, indigestion, troubles du transit, constipation. Les conséquences sur les

activités professionnelles peuvent être néfastes. Elles ne sont pas négligeables d'autant qu'elles sont aggravées par la fatigue du voyage, également rapportée lors de vols Nord-Sud et malgré l'absence de passage de fuseaux horaires.

### **Le suivi médical des pilotes de lignes [26]**

La surveillance médicale des pilotes est rigoureuse, une visite par an pluridisciplinaire et très approfondie. Alors que certains d'entre eux totalisent plus de 15 000 à 20 000 heures de vol, ils sont admis à poursuivre leur activité au-delà de 60 ans. Les pathologies rencontrées chez eux et le personnel navigant devraient éclairer sur les pathologies susceptibles d'être liées à une longue présence à bord. Leur espérance de vie s'est accrue de cinq ans au cours de ces vingt dernières années. Aujourd'hui, les bilans réalisés retrouvent des anomalies autrefois constatées cinq années plus tôt. On a constaté l'absence de différence épidémiologique entre la population des navigants et une population civile pour le cancer et les coronaropathies. En ce qui concerne, l'exposition aux rayons cosmiques qui peut dépasser les normes citées ci-dessus lors des voyages prolongés, en haute altitude, près des pôles, le risque de cancer ne paraît pas plus élevé par rapport à une population standard. Les études récentes concernant les femmes pilotes vont dans le même sens puisqu'elles ont obtenu de continuer de voler lorsqu'elles sont enceintes malgré le principe de précaution et malgré la fragilité du fœtus vis-à-vis des rayonnements. En revanche, durant les années 2005-2007, dans le cadre d'une étude concernant la santé des pilotes, trente d'entre eux (7 %), parmi 499 sujets en bonne santé apparente, ont été suspendus de vol après constatation d'images IRM anormales (infarctus cérébraux asymptomatiques). Environ la moitié d'entre eux semblait ressentir une baisse mnésique avec fatigabilité croissant avec l'âge.

### ***L'incident médical***

#### **L'organisation prévue**

Les réponses sont différentes selon qu'il s'agit d'un événement banal, bien reconnu par le personnel, ou d'un événement paraissant plus alarmant, impliquant un passager avec ou sans antécédent particulier, voire d'un sujet présentant un handicap.

### ***Le personnel sur place***

Les compagnies françaises imposent au Personnel Navigant une formation technique, médicale et psychologique (niveau Certificat de Secourisme professionnel) très sérieuse et régulièrement mise à niveau, permettant d'aborder et de faire face à toutes les situations en particulier d'urgence. L'exemple cité



(Annexe 1) est à ce titre marquant. Pour l'aider dans cette prise en charge des voyageurs, le personnel dispose de deux trousse de médicaments : la première « **trousse de premier secours** » peut être ouverte sur la seule initiative du personnel de cabine en offrant la possibilité de distribuer certaines médicaments parmi les plus courantes. La deuxième, « **trousse médicale d'urgence** » ne peut être ouverte qu'après accord du commandant de bord en présence d'un médecin, (après qu'il eût décliné son identité), ou à la suite d'un avis médical extérieur pris par contact radio. En effet, le médecin ou la présence médicale à bord, le commandant de bord, peuvent faire appel de quelque point du globe au **médecin régulateur médical** (SAMU de Paris). La qualité des communications par système numérique est suffisamment bonne pour que le médecin, le personnel médical sur place ou le commandant de bord puissent participer à la décision médicale avec le régulateur. La décision d'un déroutement est prise par le commandant de bord. La compagnie Air France ne s'oppose jamais à un déroutement vers une destination choisie en fonction des possibilités d'accueil et de prise en charge au sol, pour la pathologie en cause. De fait, moins de 10 % des appels au « Samu 75 » conduisent à un déroutement.

### ***Le personnel à distance***

Pour la compagnie Air France, et depuis 1972, l'aide à distance repose sur une connexion instantanée avec le SAMU de Paris, organisée pour répondre à tout moment. La plupart des grandes compagnies internationales sollicitent les conseils d'un organisme au sol, services d'urgence hospitalier, compagnie d'assistance et plus rarement service médical de la compagnie.

### ***Les aides « incertaines »***

La présence parmi les passagers d'un médecin, « Good Samaritan médical volunteer », reste de fiabilité discutable, la plupart d'entre eux n'ayant pas, ou peu, l'expérience des urgences.

### **La Prise en charge du voyageur [27]**

#### ***Les mesures à prendre auprès de tout voyageur***

**Un guide du voyageur aérien** devrait être mis à la disposition de tout futur voyageur. Informé, il pourrait ensuite recueillir les conseils auprès de son médecin traitant généraliste, en mesure de lui fournir les informations complémentaires qui lui seront indispensables avant un vol de longue durée. Les sujets ayant des antécédents médicaux seront éclairés précisément sur les incidents possibles et les mesures de prévention justifiées. Des adaptations peuvent être utiles, lorsqu'une thérapeutique doit obéir à une prise régulière selon un horaire strict impliquant une marge thérapeutique étroite. L'oubli ou la

perte de médicament peut avoir des conséquences graves. Par exemple, l'insuline ne doit pas être oubliée dans les bagages en soute, car la molécule est dégradable à basse température. Cette réflexion vaut pour les contraceptifs oraux, les médicaments de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, de l'angine de poitrine, de l'asthme, des pathologies neurologiques et psychiatriques. La liste des contre-indications au vol doit être communiquée au passager (Tableau 4). Le voyageur doit être interdit de vol en cas de maladie infectieuse contagieuse constatée et doit retarder son voyage. Le passager ayant « peur en avion », peut solliciter auprès de la compagnie Air France un stage anti-stress [28].

Des **mesures générales**, élémentaires, doivent être proposées.

Les mesures élémentaires d'hygiène doivent être imposées aux voyageurs : après chaque geste de la vie quotidienne lavage soigneux et renouvelé des mains, etc. Tous les auteurs s'accordent pour confirmer qu'une hygiène rigoureuse des mains réduit le risque de transmission d'infections, le lavage des mains faisant partie des gestes de routine du personnel navigant. Rappelons que les virus, comme celui de la grippe, peuvent survivre pendant des heures sur les surfaces. Le contact des mains avec une surface contaminée, puis avec les yeux, le nez ou la bouche favorise la transmission du virus de la grippe. Dans un avion, les voyageurs partagent les surfaces communes plus que partout ailleurs, mais les mesures en conséquence restent non observées !

Durant le vol, le passager doit se déplacer fréquemment dans le couloir, sans hésitation et même si son siège est situé en bout de rangée, coté hublot.

L'alimentation doit être légère, évitant les repas trop copieux responsables d'une digestion difficile. Une alimentation fragmentée est préférable, ainsi qu'une hydratation régulière débutée avant le vol, et devant conduire, pendant le vol, à la prise d'une quantité d'eau suffisante, un litre environ pour quatre heures de vol. Il est conseillé d'éviter les boissons alcoolisées et le café, de sucer des pastilles et de déglutir régulièrement.

La mise en place avant le vol d'un patch de nicotine peut certainement rendre l'interdiction de fumer plus acceptable pour les tabagiques.

Le port de vêtements amples est souhaitable sans compression de la cavité abdominale. Le port d'une contention veineuse légère des membres inférieurs, en dehors de toute pathologie, est souhaitable.

Chaque individu réagit différemment vis-à-vis du décalage horaire. Les inconforts disparaissent progressivement à mesure que le sujet adapte son horloge biologique à l'heure locale, aidé par la luminosité diurne que le sujet doit rechercher [24]. Il faut essayer quelques mesures de prévention. Le décalage horaire est mieux supporté par une adaptation progressive avant le départ : coucher retardé ou avancé d'une heure chaque jour selon le déplacement vers l'Ouest ou l'Est. Des mesures d'ordre général peuvent en limiter les

inconvenients: détente, repos, période de somnolence pendant le vol en évitant la prise de boissons alcoolisées en excès, de repas trop copieux. La prise d'hypnotiques est déconseillée. Elle ne doit pas conduire à une immobilisation prolongée qui favoriserait la survenue de phlébite et diminuerait la vigilance. La prise de mélatonine, non disponible en France, atténuerait les effets du décalage horaire. Les données restent contradictoires. Elle permettrait la resynchronisation de l'horloge biologique lors de vols transmériidiens mais sa prescription discutable est complexe et il ne semble pas qu'elle soit « the gold standard treatment for jet-lag symptoms ». La posologie et les horaires de prise ne sont pas exactement déterminés. L'exposition à la lumière (associée ou non à la prise de mélatonine) semble plus efficace. Si le séjour doit être d'une durée inférieure à trois jours, il est préférable de vivre au rythme du pays de départ. Pour un séjour supérieur à trois jours, il faut essayer d'établir une synchronisation avec les horaires de destination [24]. Dès le retour, en premier lieu, bénéficier de la lumière du jour en s'aidant d'un sédatif léger le soir au coucher, permet une récupération plus rapide.

Les nourrissons en bonne santé pourraient voyager dès 48 heures après la naissance, bien qu'il soit préférable de respecter un délai de sept jours. Pour les prématurés un certificat médical autorisant le voyage est souhaitable. Les nourrissons doivent boire régulièrement, en particulier au début de la descente comme à l'arrivée du vol, pour prévenir les barotraumatismes.

Les femmes enceintes peuvent voyager en toute sécurité, mais au-delà de la 28<sup>e</sup> semaine, un certificat médical, attestant que la grossesse se déroule normalement, doit être présenté. Les vols sont alors autorisés jusqu'à la 36<sup>e</sup> semaine.

### ***Les voyageurs ayant des antécédents ou souffrant de pathologies***

#### **Pathologies cardiaques, pulmonaires et hématologiques**

L'Aerospace Medical Association (AMA) recommande la réalisation d'un « test d'hypoxie » au sol avant un vol afin de dépister un risque de décompensation et prévoir par la compagnie une supplémentation en oxygène pendant le vol ou d'accepter que les passagers embarquent leur propre matériel (mai 2008).

Plusieurs méthodes permettent d'évaluer la nécessité de recourir à une supplémentation en oxygène durant le vol. Elle est souhaitable lorsque la saturation en oxygène au repos se situe à 92 % ou moins ( $\text{PaO}_2 < \text{ou} = \text{à } 67 \text{ mm Hg}$ ) ou si la  $\text{PaO}_2$  se situe à moins de 50-55 mm Hg en vol. Le guide de la société Britannique et de l'Aerospace Medical Association conseille de tester les sujets qui ont une saturation en oxygène de 92 à 95 % au niveau de la mer et qui présentent des facteurs de risques additionnels tels une hypercapnie ou une exploration spirométrique anormale. Sur le site de la British Thoracic Society ([www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)) deux tests différents sont proposés : — « hypoxic

challenge » si la PaO<sub>2</sub> est inférieure à 55mm de mercure l'apport d'oxygène est indiqué ; — un environnement en vol sera toléré si le patient peut marcher selon un pas normal sur 50 mètres ou s'il peut monter un étage sans être essoufflé.

Pour les sujets souffrant de broncho-pneumopathie obstructive chronique, une supplémentation en O<sub>2</sub> avec un débit de 2 l/m maintient une oxygénation acceptable durant le vol. Mais il faut disposer de sources d'oxygène certifiées aéronautiques et garder à l'esprit que l'oxygène représente un risque non négligeable en sécurité incendie.

Pour les désordres hématologiques (drépanocytose en particulier) un taux d'hémoglobine jusqu'à 8g/l sans autre manifestation pathologique associée ne justifie pas une aide par O<sub>2</sub> ; alors qu'un taux inférieur à 7,5g/l impose une oxygénothérapie.

Le tableau n° 4 tient la liste des contre-indications médicales au voyage en avion.

### **La place de la compagnie aérienne, du constructeur et des autorités aéroportuaires**

Les **compagnies aériennes** doivent se sentir concernées au premier chef par la santé, le confort et le bien être de leurs passagers, en les prenant en charge avant le vol, pendant le vol et après le vol évitant ainsi de limiter le service rendu au seul transport du passager. Le service médical ne doit pas être négligé : la prévention des incidents débute par une **information, concernant tous les incidents** pouvant survenir et les risques encourus chez le sujet sain comme chez le sujet souffrant d'antécédents médicaux, sachant que toutes ces informations doivent avoir été fournies au passager par son **médecin traitant** avant le vol. **Celui-ci est invité à solliciter les conseils des médecins des compagnies aériennes.** A bord, un espace **confidentiel** doit être réservé pour établir les relais au sol avec un **centre spécialisé**, si nécessaire en permanence, par connexion simple, ou plus sécurisant encore, par télé-médecine. Un poste de télé-médecine complété de moyens médicaux utilisables à bord serait le gage de progrès et de sécurité dont devrait bénéficier ce mode de transport. Un tel poste éviterait les détournements, souvent à l'évidence et à posteriori, se révélant inutiles. Un cahier des charges doit être observé en cas d'incident médical sur l'exemple de la collaboration d'Air France avec le SAMU de Paris.

Enfin, la tenue systématique d'un **recueil des incidents de santé** survenant en vol s'impose. En matière de lutte contre les grandes épidémies et pandémie, le transport aérien, tenant compte des incidents actuels, doit être particulièrement surveillé. Un suivi médical des passagers peut s'avérer indispensable, en collaboration avec les médecins traitants.

Sur leurs sites Internet, les compagnies aériennes proposent déjà leurs conseils aux voyageurs.

### ***La place du constructeur***

Le constructeur doit répondre au mieux aux préoccupations des passagers et aux impératifs des compagnies.

La surveillance de la **qualité de l'air** des cabines doit être rigoureuse. Les débats récents ont révélé des incidents que le personnel navigant et les passagers ont pu déplorer. L'importance de ce paramètre pour le bien être des passagers a été soulignée.

Le niveau de **pressurisation de la cabine** doit être particulièrement surveillé afin d'éviter une hypobarie qui serait mal tolérée. La pressurisation des cabines répond aux normes réglementaires : non inférieure à la pression d'une altitude de 4 500 pieds, soit 1 500 m), bien supportée par le passager en bonne santé, mais pas toujours par les passagers plus âgés ou porteurs d'antécédents pathologiques.

En ce qui concerne l'équipement des avions, il est recommandé qu'un **emplacement particulier** soit réservé à la prise en charge de tout passager qui nécessiterait des soins et/ou une surveillance attentive, avec un isolement semblable à celui que justifie un authentique poste de télémédecine. Certains constructeurs proposent pour les gros porteurs et longs courriers, l'installation d'espace réservé. Pour sa part, la Société Airbus réserve un tel emplacement dédié aux activités médicales (couchette, brancard), dans ses avions A 380, sous l'escalier arrière d'accès à l'étage supérieur (First Air Corner). Celui-ci permet l'isolement d'un patient pour entretien confidentiel, prise en charge médicalisée de pathologie « lourde » (défibrillateur dont tous les avions Air France en dehors de certaines lignes régionales bénéficient), avec oxymétrie de pouls (vivement souhaité par le personnel de cabine), ECG, divers gestes et entretien avec le sol par télémédecine apportant toute information sur la santé du passager. Pour des raisons économiques, les compagnies ne retiennent pas toujours ces options pourtant aujourd'hui incontournables.

### ***La place des autorités aéroportuaires*** [29]

Les autorités portuaires en collaboration avec les compagnies aériennes, assurent, en premier lieu les démarches établies par les Règlements Sanitaires Internationaux depuis 1851 avec mise à jour en date du 15 juin 2007 (Annexe 2). En effet, les services sanitaires sont informés en temps réel de toutes les épidémies survenant dans le monde. Une carte sanitaire mondiale est régulièrement tenue et mise à jour. Une attention particulière est portée sur les mesures d'hygiène élémentaires (soins corporels et désinfection) à offrir aux passagers lors des escales.

Il serait essentiel, bien que les circonstances ne le permettent pas toujours, que soient facilitées les démarches d'embarquement (les périodes d'attente sont génératrices de mécontentement et de stress pour les passagers) et que

soient évitées les longues périodes d'attente sur les pistes avant le décollage (immobilisation des passagers sur leur siège accroissant le risque de thromboses des membres inférieurs). Enfin, on rappelle les dangers des correspondances difficiles entre terminaux éloignés, à assurer dans des délais très courts.

### **Les responsabilités**

Le commandant de bord seul responsable de la sécurité du vol, prend toute décision. Son autorité est supérieure à celle de l'autorité médicale éventuellement présente à bord. En pratique, sa décision prend en compte, le plus souvent, l'avis du médecin voyageur « volontaire » requis par l'équipage ; il est considéré comme « préposé occasionnel ». **La situation juridique du médecin « bon samaritain »** est couverte par les assurances en responsabilité civile de la compagnie au même titre que tous ses employés. Récemment interrogée, l'IATA (International Air Transport Association) affirme n'avoir jamais eu connaissance de poursuites judiciaires contre un médecin intervenant pour un cas d'urgence dans un aéronef.

**L'Académie rappelle la responsabilité du médecin français voyageur.** En France comme dans de nombreux pays, (Etats-Unis d'Amérique et certains pays Anglo-saxons exceptés), le délit de non assistance à personne en péril relève du code pénal (art. 223-6). En outre, et quelle que soit la nationalité de la compagnie, tout médecin français voyageur voit sa responsabilité engagée lors de toute réquisition du personnel navigant.

La responsabilité de la compagnie ne peut être engagée lors de la prise en charge, ou non, acceptée ou refusée, d'un passager posant un problème de santé dont il s'est ou non plaint. En dehors des circonstances évoquées plus haut, tout passager est seul responsable de sa santé.

### **RECOMMANDATIONS**

Tenant compte du principe de non discrimination, imposant aux compagnies d'accepter toutes les personnes se présentant à l'embarquement, sachant que le futur voyageur sain ou porteur d'antécédents médicaux, n'est pas informé des situations cliniques et risques parfois sévères encourus, consciente que les connaissances médicales du personnel de bord sont très élémentaires et que l'équipement médical d'un aéronef est actuellement limité, l'Académie nationale de médecine souhaite que la prise en charge médicale soit renforcée en particulier lors de vol long-courriers à grande capacité et propose :

- que le futur voyageur soit informé au préalable des situations et risques encourus, par la mise à sa disposition d'un « guide du voyageur »

- que le futur voyageur, sain ou porteur d'antécédents médicaux, soit engagé à recueillir toutes informations et conseils utiles, auprès de son médecin généraliste. Celui-ci, pas toujours informé de cette responsabilité, pourra se rapprocher des médecins des compagnies aériennes ou suivre le certificat Universitaire de Médecine Aéronautique et Spatiale, ouvert à tous les médecins.
- soutient la proposition de former, parmi le personnel de cabine, un « correspondant médical de bord », en mesure d'assurer aussi la liaison avec le centre de régulation médicale au sol (SAMU de Paris pour Air France) en particulier lors d'un éventuel déroutement, sous l'autorité du commandant de bord seul maître de toute décision.
- engage les compagnies et les constructeurs à prévoir un emplacement dédié à la prise en charge d'un passager " malade ", dans le respect de la confidentialité et des soins, cet emplacement devant bénéficier de tous les équipements et moyens médicaux modernes, en particulier autour d'un poste de télémédecine.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] BAZEMORE A.W., HUNTINGTON M. — The pretravel consultation. *Am. Fam. Physician*, 2009, 80:583-90. Comment in: *Am. Fam. Physician*, 2010, 81, 401.
- [2] CUPA M. — Influences du transport aérien sur la santé. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2009, 193:1619-1631. Communication présentée lors de la séance du 6 octobre 2009.
- [3] COSTE O., VAN BEERS P., TOUITOU Y. — Hypoxia-induces changes in recovery sleep, core, body temperature, urinary 6-sulfatoxymelatonin and free cortisol after a simulated long-duration flight. *J. Sleep Res.*, 2009, 18, 454-465.
- [4] COSTE O., BEAUMONT M., BALEJAT D., BEERS P.V., TOUITOU Y. — Prolonged mild hypoxia modifies human circadian body temperature and be associated with sleep disturbances. *Chronobiol. Int.*, 2004, 21, 419-33.
- [5] RIVIÈRE D. — Modifications physiologiques en microgravité. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2009, 193, 1633-1644. Communication présentée lors de la séance du 20 octobre 2009 délocalisée à Toulouse.
- [6] RAYMAN R.B. — Cabin air quality: an overview. *Aviat. Space Environ. Med.*, 2002, 73, 211-5.
- [7] ROBIN D. — Doutes sur la qualité de l'air dans les avions. *Le Monde*. 2-3 Août 2009.
- [8] BAGSHAW M. — Cosmic radiation in commercial aviation. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2008, 6, 125-7.
- [9] CAVALLO D., MARINACCIO A., PERNICONI B., TOMAO P., PECORIELLO V., MOCCALDI R., IAVICOILI S. — Chromosomal aberrations in long-haul air crew members. *Mutations research*, 2002, 513, 1-15.
- [10] CHEN J., LEWIS B.J., BENNETT L.G.I., GREEN A.R. and TRACY B.L.J. — Estimated neuron dose to embryo and foetus during commercial flight. *Radiation Protection Dosimetry*, 2005, 114, 75-480.

- [11] SILVERMAN D., GENDREAU M. — Medical issues associated with commercial flights. *Lancet* 2009, 373, 2067-77.
- [12] SZMAJER M., RODRIGUEZ P., SAUVAL P., CHARETTEUR M.P., DEROSSI A., CARLI P. — Medical assistance during commercial airline flights: analysis of 11 years experience of the Paris emergency medical service (SAMU) between 1989 and 1999. *Resuscitation*, 2001, 50, 147-151.
- [13] SICHERER S.H., FURLONG T.J., DE SIMONE J., SAMPSON H.A. — *J. Allergy Clin. Immunol.* “ Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners ”. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104, 186-9.
- [14] Risques d'introduction et d'implantation en Europe de maladies infectieuses exotiques. Séance thématique du mardi 24 novembre 2009. Texte des conférences à paraître dans le Bulletin de l'Académie nationale de Médecine.
- [15] MANGILI M., GENDREAU M. — Transmission of infectious diseases during commercial air travel. *Lancet*, 2005, 365, 989-996.
- [16] ABUBAKAR I. — Tuberculosis and air travel : a systematic review and analysis of policy. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, 10, 176-83.
- [17] World Health Organization. 2008. La tuberculose et le voyage aérien : directives pour la prévention et le contrôle, 3rd ed. Disponible à partir de : [www.who.int/entity/tb/publications/2008/WHO\\_HTM\\_TB\\_2008.399\\_eng.pdf](http://www.who.int/entity/tb/publications/2008/WHO_HTM_TB_2008.399_eng.pdf) (PDF).
- [18] COLEMAN K.P., MARKEY P.G. — Measles transmission in immunized and partially immunized air travellers. *Epidemiol. Infect.*, 2009, 2, 1-4. (Voir aussi : *BEH*. Numéro thématique — Rougeole : données sur une épidémie en France et en Europe en 2008. *BEH* 2009, 39-40, 413-440.).
- [19] OTELLI J.P. — Passagers incontrôlables, Editions Altipresse.
- [20] Conférence d'Experts. Voyages aériens et maladies respiratoires. *Rev. Mal. Respir.*, 2007-24/4S7-4S68.
- [21] MARTIN S.E., BRADLEY J.M., BUICK J.B., BRADBURY I., ELBORN J.S. — Flight assessment in patients with respiratory disease: hypoxic challenge testing vs. predictive equations. *QJM*, 2007 Jun, 100(6), 361-7.
- [22] PHILBRICK J.T., SHUMATE R., SIADATY M.S., BECKER D.M. — Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J. Gen. Interne Med.*, 2007, 22, 107-114.
- [23] CHANDRA D., PARISINI E., MOZAFFARIAN D. — Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 151, 180-90.
- [24] BURNETT J.C.D. — Long — and short-haul travel by air: issues for people with diabetes on insulin. Diabetes in Scotland Conference. Poster November 2004.
- [25] SACK R.L. — Jet Lag. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 440-7.
- [26] KAGAMI S., FUKAO H., FUKUMOTO M., TSUKUI I. — Medical status of airline pilots over 60 years of age: Japanese experience, 1991-2007. *Aviat. Space Environ. Med.*, 2009, 80, 462-5.
- [27] International Air Transport Association — Medical Manual. January 2009 2<sup>nd</sup> Edition. IATA — 800 Place Victoria P.O. Box 113. Montreal, Quebec. CANADA H4Z 1M1.
- [28] Stage Anti-Stress. Préparation au voyage, gestion de la peur en avion. Réserve sur le site Air France : [mail.antistress@airfrance.fr](mailto:mail.antistress@airfrance.fr) Guide : « Comment ne plus avoir peur en Avion ».
- [29] Règlement sanitaire International. Site Internet à consulter.
- [30] BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire. InVs 1<sup>er</sup> juin 2010/N° 21-22. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2010.



## ANNEXE 1

Le personnel de cabine semble bien formé pour répondre à toute situation. Dernièrement, les connaissances d'une hôtesse témoignant un réel professionnalisme, ont été déterminantes pour le fonctionnement d'un défibrillateur dont le médecin passager (pourtant cardiologue) ne connaissait pas le maniement. Les suites en ont été heureusement favorables avec retour au rythme sinusal lors d'une quatrième tentative. Ce passager est maintenant appareillé !

## ANNEXE 2

Le lecteur est invité à prendre connaissance des textes détaillant les mesures imposées par les Règlements Sanitaires Internationaux qui ne peuvent être évoqués ici.

**TABLEAU 1**

**SAMU de Paris / Avions en vol Air France**

Année	Appels	Déroutements
1989	21	2
1990	11	0
1991	10	2
1992	8	1
1993	26	1
1994	23	3
1995	45	4
1996	44	9
1997	50	3
1998	59	7
1999	83	5
2000	98	4
2001	103	8
2002	110	12
2003	131	8
2004	161	17
2005	168	11
2006	180	16
2007	223	15
2008	270	24
2009	111	4
<b>Total</b>	<b>1935</b>	<b>161</b>

**TABLEAU 2**

**Les appels auprès du SAMU de Paris [2]**

Appels en Urgence	N
Fatigue	62
Syn. gastro-intestinal abdominal	59
Douleur coronarienne tr du rythme	45
Coma, convulsions, AVC	35
Neuropsychiatrie	28
Urologie	19
Infections	16
Gynéco-obstétrique	15
Général	15
Gène respiratoire	14
Traumatisme	11
Diabète	11
Manifestations locomotrices	9
Collapsus	9
Allergie	9
ORL	7
Intoxication alcoolique ou toxique	7
Arrêt cardio-respiratoire	3
<b>Total</b>	<b>374</b>

**TABLEAU 3**  
**Les déroutements [2]**

<b>Causes</b>	<b><u>N</u></b>
Infarctus du myocarde	11
Coma convulsions	4
Hémorragies gastro-intestinales	5
Dyspnée sévère	3
Synd. abdominal aigu	2
Accouchement	2
Collapsus	2
Psychiatrie	1
Infection aigue	1
Traumatisme	1
Manifestations locomotrices	1
Arrêt cardiaque	1
Inconnue	1
<b><u>Total</u></b>	<b><u>37</u></b>

**TABLEAU 4**  
**Les contre-indications au voyage en avion** (selon [12])

Contre-indications au voyage en avion
<b>Pathologies cardiaques et pulmonaires</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— infarctus du myocarde 7 à 10 jours avant le vol</li><li>— angine de poitrine instable</li><li>— pontage coronarien 10 à 14 jours auparavant</li><li>— décompensation cardiaque</li><li>— troubles du rythme non contrôlé</li><li>— infections pulmonaires contagieuses</li><li>— PaO<sub>2</sub> au niveau de la mer inf. à 60-70 mmHg sans O<sub>2</sub></li><li>— exacerbation maladie pulmonaire obstructive ou restrictive</li><li>— épanchement pleural</li><li>— pneumothorax 3 semaines avant le vol</li></ul>
<b>Pathologie neurologique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— AVC 5 à 10 jours avant un vol</li><li>— Comitialité incontrôlée ou 24 h après un grand mal</li></ul>
<b>Interventions chirurgicales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— toutes interventions gastro-intestinales, thoraciques, nasales, gorge, oculaire, exploration chirurgicale neurologique 10 à 14 jours avant le vol</li><li>— appendicectomie ou laparotomie 5 jours avant le vol</li></ul>
<b>Grossesse</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine (ou 32 si gestation multiple jusqu'à 7 jours après la délivrance (certificat médical après 28 semaines)</li><li>— grossesse pathologique</li></ul>
<b>Néonatalogie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— première semaine de vie</li></ul>
<b>Divers</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— risque de décès</li><li>— maladie contagieuse sévère</li><li>— anémie sévère (hémoglobine &lt; 8,9g/dL) en dehors d'une affection chronique, drépanocytose</li><li>— conduite agressive imprévisible ou psychose aiguë</li><li>— sinusite sévère</li><li>— abcès dentaire</li><li>— syndrome de décompression 3 à 7 jours avant le vol</li></ul>

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 29 juin 2010, a adopté le texte de ce rapport moins une voix contre et dix abstentions pour le titre total de votants.*



## RAPPORT 10-10

Au nom de la Commission IX (Chirurgie — Anesthésiologie — Réanimation — Urgences)

## Le Secourisme en France. Panorama et perspectives

MOTS-CLÉS : PREMIERS SECOURS. TRAITEMENT D'URGENCE

### *First-aid in France. Current situation and future perspectives*

KEY-WORDS (Index medicus) : FIRST AID. EMERGENCY TREATMENT

Alain LARCAN \*, Médecin Général Henri JULIEN \*\*

## RÉSUMÉ

*La diffusion du secourisme qui vise à déléguer des tâches qui relèvent de la médecine dans le but de permettre la survie d'une victime dans l'attente de l'arrivée sur les lieux des secours organisés, notamment auprès du grand public, n'est pas en France au niveau des pays avancés. L'étude révèle l'état paradoxal du secourisme en France, dotée d'une école gratuite et obligatoire, de services de secours et de soins d'urgence originaux et performants, dont les citoyens restent trop souvent ignorants et passifs devant une situation d'urgence. Les causes en paraissent multiples : complexité des niveaux de formation et des réglementations, multiplication des tutelles administratives, engagement de la responsabilité du secouriste citoyen bénévole, pesanteur pédagogique, absence d'actualisation des connaissances pour le secourisme de base, etc.*

*Huit propositions ont été retenues par l'Académie nationale de médecine :*

- *Doter le secourisme de définitions légales : Ensemble des gestes de secours reconnus destinés, en situation d'urgence, à préserver l'intégrité physique et psychique d'une victime d'accident ou de maladie, notamment en attendant l'arrivée des secours organisés.*
- *Adopter, comme dans de nombreux pays, une protection juridique du secouriste bénévole en exonérant ce dernier de toute responsabilité civile ou pénale dès lors qu'il porte secours en situation d'urgence, sauf faute lourde.*
- *Renforcer le pilotage du secourisme en France afin d'assurer les missions de suivi numérique et de la qualité, de recherche théorique et pédagogique et d'un service de communication, capables d'assurer le support et la promotion du secourisme.*
- *Améliorer les conditions d'accès en multipliant les situations d'obligation de formation (permis de conduire, examens scolaires et universitaires, responsa-*

\* Membre de l'Académie nationale de médecine

\*\* Ancien médecin-chef de la B.S.P.P. et ancien conseiller santé de la Direction de la sécurité civile.

*bilité de groupe, pratiques à risques), en instaurant une aide financière pour certaines catégories de personnes, en généralisant la formation à l'école, aux armées, dans les entreprises.*

- *Instaurer un parcours secouriste citoyen inscrivant le secourisme dans une perspective individuelle modulaire, progressive et intégrée, assurant l'actualisation et le perfectionnement des connaissances tout au long de la vie.*
- *Assouplir les règles pédagogiques, raccourcir le temps de formation pour rendre le secourisme bénévole plus accessible, notamment en faisant appel aux techniques d'enseignement les plus modernes.*
- *Autoriser aux secouristes professionnels l'emploi de matériels de monitoring ou de libération des voies aériennes supérieures, de certains médicaments de sauvetage.*
- *Enfin placer le secourisme dans une perspective européenne, redonner une place à la prévention, renforcer et développer la composante éthique du secourisme.*

*Accès à la citoyenneté et à l'altruisme, premier maillon de la chaîne de secours et de soins d'urgence capable de sauver des vies, pivot de la politique de sécurité civile et de santé publique, le secourisme est une cause nationale qui doit bénéficier d'une mobilisation politique et institutionnelle forte.*

## **SUMMARY**

*First-aid — treatment aimed at enabling a victim to survive pending the arrival of qualified medical support — is less well developed in France than in many other industrialized countries, especially among the general public. The current status of first-aid in France is paradoxical: schooling is free and obligatory, the ambulance service and emergency services are of the highest quality, but the general public are too often passive and unknowledgeable when faced with an emergency situation.*

*This situation is due to several factors, including the complexity of first-aid training and regulations, the involvement of too many public bodies, the legal liability of the first-aider, and a lack of ongoing training.*

*The French National Academy of Medicine recommends 8 measures to improve this situation:*

- *Provide a legal definition of first-aid: " a set of recognized measures aimed, in an emergency setting, at preserving the physical and psychological integrity of the victim of an accident or illness, notably pending the arrival of professional medical assistance ".*
- *Waive, as in many other countries, civil and legal responsibility for the non professional first-aider, except in case of clear negligence.*
- *Reinforce the organization of first-aid in France in order to monitor the number and quality of first-aiders, and to ensure theoretical and pedagogic research ; create a communications department capable of supporting and promoting first-aid.*
- *Improve access to first-aid training by increasing the number of situations in which it is obligatory (driving tuition, school and university examinations, group responsibility, at-risk practices), by providing financial assistance for certain groups, and by ensuring routine training at school, in the armed forces, and in the workplace.*
- *Create a progressive and integrated citizen first-aid training course with individual modules, ensuring that first-aiders update and perfect their knowledge throughout life.*

- *Soften pedagogic rules and shorten the training period in order to make volunteer first-aiding more accessible, notably by employing the latest teaching methods.*
- *Authorize professional first-aiders to use monitoring equipment, airway clearance techniques, and certain emergency medications.*
- *Finally, give first-aid a European dimension, underline the need for prevention, and reinforce and develop the ethical side of first-aiding.*

*First-aid provides access to citizenship and altruism, is the first link in the chain of emergency medical assistance capable of saving lives, and is crucial for civil security. As such, it is a national cause and must be strongly supported by the political and administrative authorities.*

## **INTRODUCTION**

Le secourisme revêt en France comme dans d'autres pays une dimension sociétale. Démarche civique altruiste il vise à déléguer des tâches qui relèvent de la médecine dans le but de permettre, en attendant l'arrivée sur les lieux des secours organisés, la survie de la victime ou de minorer les conséquences d'une situation d'urgence. Le secourisme est également une démarche de civisme actif. Il véhicule et diffuse des valeurs morales fortes avec une connotation altruiste.

La notion d'urgence et celle de la nécessité de secourir, se sont dégagées lentement à partir du <sup>xviii</sup><sup>e</sup> siècle. Le terme de secourisme, n'apparaît qu'en 1775 sous la plume de Gardanne. Henry Dunant en 1859 lors de la bataille de Solferino crée la Croix-Rouge avec mission de secours aux blessés par des brancardiers secouristes.

C'est au sein du Ministère de l'Intérieur, au lendemain de la guerre 39-45, que fut créée une commission nationale du secourisme qui a élaboré un programme national : secourisme élémentaire concernant les témoins isolés et secourisme quasi-professionnel des sapeurs pompiers secouristes en équipe, ainsi que des brevets de secours de spécialités (secours en montagne, en mer, etc.), l'enseignement était confié à des moniteurs, eux-mêmes formés par des instructeurs et regroupés au sein d'associations. Les niveaux de formation et les programmes furent entièrement refondus en 1992 pour donner priorité aux gestes et à un enseignement par une mise en situation.

Dans le même temps, la France s'est dotée d'un système de prise en charge des urgences original et performant. Les deux services qui interviennent auprès d'une personne en situation d'urgence sont les services d'incendie et de secours avec leurs équipes de secouristes à bord des 8.000 VSAV et les 360 SMUR des SAMU qui disposent d'équipes médicales spécialisées.

Cependant pour que ces deux services atteignent leur pleine efficacité, c'est le témoin qui doit initier les secours. Limitée au plan technique, son intervention

visé essentiellement à permettre la survie immédiate : contrôle d'une hémorragie externe, rétablissement de la liberté des voies aériennes supérieures, établissement d'une circulation sanguine.... Les gestes retenus sont simples, praticables sans matériel spécialisé, d'une efficacité prouvée et mesurée scientifiquement. Ils sont complétés par la mise en sécurité du site et l'appel aux services de secours et de soins d'urgence.

Le rôle déterminant du premier témoin et son efficacité nécessaire sont soulignés par l'ensemble des publications internationales, réaffirmés lors des études qui ont concerné la mort subite et l'accidentologie routière.

Le rapport se compose de deux parties :

- Le bilan : description et analyse de l'état du secourisme en France,
- Les propositions pour sa meilleure diffusion.

## LE BILAN

Sous le vocable secourisme plusieurs types de formation coexistent. Après leurs descriptions succinctes, le niveau de diffusion en France, notamment du secourisme de base destiné au plus grand nombre.

### LES ASPECTS DU SECOURISME EN FRANCE

Les modes de formation et de pratique du secourisme les plus significatifs sont présentés brièvement dans le tableau synthétique suivant :

Nom usuel	Dénomination complète		Durée*	Ministère
A.P.S.	Apprendre à porter secours	CITOYEN		Ed Nle
A.M.D.	Alerter Masser Défibriller		1 h	Santé
I.G.P.S.	Initiation aux gestes de premiers secours		1 h ¼	Défense
P.S.C.1	Prévention et Secours Civiques de niveau 1		12 h	Int – San
S.S.T.	Sauveteurs Secouristes du Travail	PROFESSIONNEL	12 h	Travail
I.P.S.I.	Intervention Socio-Psychologique Immédiate		6 h	Travail
A.F.G.S.U.	Formation aux Gestes et Soins d'Urgence n 1		12 h	Santé
A.F.G.S.U.	Formation aux Gestes et Soins d'Urgence n 2		9h + 3à7 h	Santé
P.S.E.1	Premiers secours en Equipe de niveau 1		15 h	Int – San
P.S.E.2	Premiers Secours en Equipe de niveau 2		45 h	Int –San

\* Indicative car en pratique variable selon l'équipe enseignante.

Deux formes de secourisme sont identifiables : le secourisme de l'ensemble des citoyens et celui qui concerne les sauveteurs dans le cadre d'une profession.



## **Le secourisme citoyen : deux types de formations coexistent**

### ***L'Attestation de Prévention et Secours Civiques de niveau 1 (P.S.C.1)***

Cette formation remplace depuis le 1<sup>er</sup> août 2007 [1] l'Attestation de Formation aux Premiers Secours (A.F.P.S.), qui a elle-même succédé au Brevet National de Secourisme (B.N.S.). C'est la formation élémentaire qui précise les gestes que doit pratiquer un individu seul, dépourvu de matériel spécialisé, dès l'âge de 10 ans. Il a pour but de préparer aux premiers secours le plus grand nombre de citoyens et ne comporte ni diplôme ni recyclage. La formation dure dix à douze heures et permet au participant d'exécuter les gestes de secours destinés à :

- Protéger la victime et les témoins.
- Alerter les secours d'urgence adaptés.
- Empêcher l'aggravation de l'état de la victime en attendant l'arrivée des secours.

L'utilisation des Défibrillateurs Automatisés Externes (D.A.E.) pendant les manœuvres de ressuscitation cardio-respiratoire a été incluse dans le programme du P.S.C.1.

### ***Les initiations***

Trois modes d'initiation au secourisme ont été récemment adoptés par les ministères chargés de la Défense, de l'Education Nationale, de la Santé :

*Ministère chargé de la Défense* : « Initiation aux gestes de premiers secours » : Pendant la Journée d'Appel de Préparation à la Défense (J.A.P.D.) [2] une initiation au secourisme de 75 min est dispensée à 750.000 jeunes chaque année. Elle comprend : alertes, premiers secours et emploi du défibrillateur automatisé externe (D.A.E.) [3].

*Ministère chargé de l'Education Nationale* : « Apprendre à Porter Secours » (A.P.S.) a été initié en 1997 et introduit dans le code de l'Éducation Nationale [4], précisé par une circulaire [5].

- À l'école maternelle : repérer un danger, demander de l'aide ou porter secours ;
- À l'école primaire : sensibilisation aux consignes de sécurité et connaissance des acteurs du secours. Apprendre à Porter Secours (A.P.S.)
- L'A.P.S. est poursuivi au collège et au lycée par une formation aux premiers secours (P.S.C.1) planifiée en début d'année scolaire :
- Au collège, obtention du P.S.C.1.
- Au lycée, l'élève qui a obtenu le P.S.C.1 doit pouvoir suivre une formation continue.
- Au lycée technique l'enseignement de Sauveteur Secouriste du Travail est dispensé.

*Par le ministère chargé de la Santé : Alerter-Masser-Définibriller (A.M.D.)*

La diffusion et la mise à disposition publique de Défibrillateurs Automatisés Externe [6], dans le but de diminuer la mortalité due à la mort subite, a rendu nécessaire une initiation courte et pratique du grand public [7] permettant d'identifier un arrêt cardiaque, de réaliser les gestes qui augmentent les chances de survie. Sa durée est au maximum d'une heure.

**Les secouristes dans le cadre d'une profession. Deux catégories sont à retenir :**

***Le secourisme fait partie du métier de soignant ou de secours***

*Premiers secours en Équipe de niveau 1* : Cette formation [8] d'une durée de 35 heures s'adresse à toute personne de plus de 16 ans désirent intégrer une équipe de secours afin de porter secours avec ou sans matériel, seul ou au sein d'une équipe. Un recyclage annuel de 6 heures est prévu.

*Premiers secours en équipe de niveau 2 (P.S.E.2)* [9] : Toute personne désirent intégrer une équipe de secours ou se préparant à certains métiers (sapeur pompier, ambulancier). Les sessions de formation ont une durée de 35 heures. Un recyclage annuel de 6 heures est obligatoire.

***Le secourisme pratiqué dans le cadre d'un métier***

*Sauveteur Secouriste du Travail (S.S.T.)* [10] : Le S.S.T. s'adresse à tous les salariés des entreprises publiques ou privées et aux élèves de lycées professionnels afin de présenter les mesures de prévention dans l'entreprise et d'exécuter correctement les gestes de secours. La durée de 12 heures (+ 2 heures si risques spécifiques). Un recyclage est prévu.

*Intervention Socio-Psychologique Immédiate (I.S.P.I.)* : Formation de personnels d'encadrement en contact avec des personnes en détresse psychologique au travail afin de reconnaître les effets du stress et de prendre en charge une victime qui vient de subir un choc psychologique important. La formation dure six heures.

*Formation aux Gestes et Soins d'Urgence (A.F.G.S.U.)* : Dispensée par les Centres d'Enseignement des Soins d'Urgence (C.E.S.U.). Elle a été initiée en 2006 [11] pour les personnels d'établissement de santé. Deux niveaux sont prévus :

- Niveau 1 : d'une durée de 12 heures, il est destiné à tout personnel, administratif ou non. Identifier une urgence et y faire face en attendant l'arrivée de l'équipe médicale.
- Niveau 2 (9 heures) est destiné aux professionnels de santé inscrits dans la quatrième partie du code de la santé publique : Identifier une urgence et effectuer sa prise en charge en équipe, en utilisant des techniques non invasives en attendant l'arrivée de l'équipe médicale.

Une formation aux risques N.R.B.C. d'une durée de 3 à 7 heures complète ces formations.

## **Il convient de citer deux autres types de formation**

### ***La formation des formateurs : deux niveaux de formateurs sont prévus en France***

Le monitorat de secourisme [12] : La formation d'une durée de 75 heures, qui est essentiellement pédagogique [13], a pour but de préparer les enseignants de secourisme.

*L'instructorat de secourisme* [14] : Formation de 80 heures qui sanctionne l'aptitude à dispenser la formation initiale et continue des moniteurs des premiers secours.

### ***Les secourismes en situation***

Il existe d'autres pratiques et enseignements du secourisme qui s'adressent à des catégories socio-professionnelles ou associatives spécifiques :

- Les Armées développent un secourisme du combattant.
- Les Services d'Incendie et de Secours civils et militaires forment au secours à victime, l'ensemble de leurs personnels opérationnels.
- Les compagnies aériennes forment leurs personnels navigants commerciaux.
- La Police, la Gendarmerie procèdent à la formation de leurs personnels.
- L'E.D.F. forme une partie de ses personnels en tenant compte des risques spécifiques.
- Certains conducteurs, poids lourds, transports en commun reçoivent une formation de secourisme...

Des associations ont développé des formations adaptées aux situations auxquelles elles sont confrontées :

- B.N.S.S.A. pour la surveillance des baignades et des activités nautiques [15],
- En montagne Pisteur-Secouriste et Maître Pisteur Secouriste [16].

## **DÉMOGRAPHIE DU SECOURISME EN FRANCE**

Il n'existe aucune source officielle disposant du bilan annuel exhaustif des formations assurées dans le domaine du secourisme. Dans le cadre de l'étude il a cependant été possible de collecter quelques chiffres auprès des administrations et associations concernées.

### **Les données disponibles : elles concernent certains types de formation** ***Secourisme citoyen, Prévention et Secours Civiques de niveau 1***

Chaque année 320.000 [17] P.S.C.1 sont délivrés par les associations agréées qui contribuent très majoritairement à sa diffusion. En 2007 la répartition était la suivante :

- Fédération Nationale des Sapeurs Pompiers de France (F.N.S.P.F.) : 100 317,
- Croix Rouge Française (C.R.F.) : 80 625,
- Fédération Nationale de la Protection Civile (F.N.P.C.) : 46 032,

Pour sa part, l'Éducation Nationale a formé 26 429 P.S.C.1 au premier semestre 2009.

### **Secourisme du travail**

Chaque année 365 000 salariés reçoivent la formation de sauveteur-secouriste du travail : 245 000 dans les entreprises, 120 000 dans les lycées professionnels et technologiques [18].

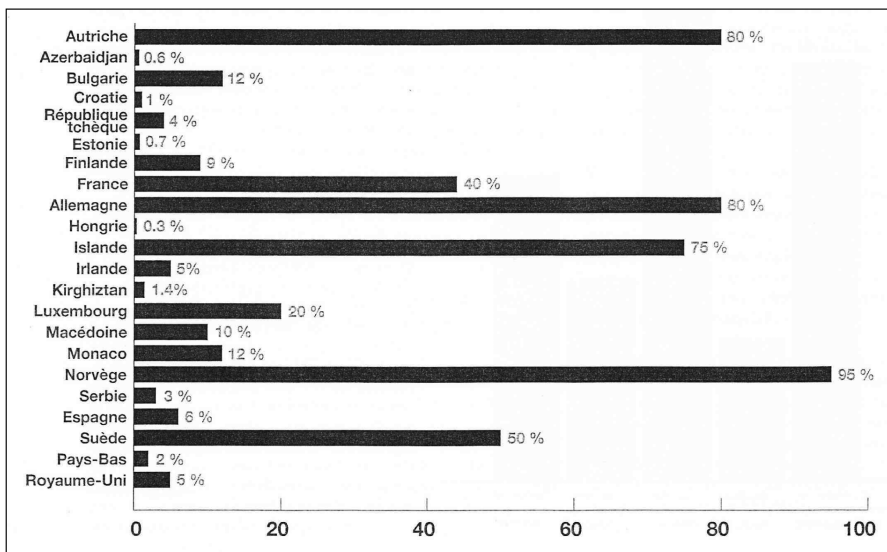
Le S.S.T. est tenu à jour par un recyclage obligatoire : 1 500 000 sessions de recyclage par an.

### **Sensibilisation au secourisme**

Dans le cadre de la Journée d'Appel de Préparation à la Défense (J.A.P.D.) [19], chaque année 750 000 jeunes françaises et français sont initiés au secourisme.

### **Formation des personnels de santé**

Les C.E.S.U. ont formé 68 768 personnels de santé à l'A.F.G.S.U. en 2008 : 68 768 au 1<sup>er</sup> niveau, 48 452 au 2<sup>e</sup> niveau et 890 à la spécialité N.R.B.C. [20].



Source Étude Croix Rouge Croissant Rouge, 2006

## **Les études récentes : deux études ont été réalisées par la Croix Rouge Française au cours de l'été 2009**

### ***Premiers secours : pour une Europe plus sûre*** [21]

Ce rapport relève la part des populations formées aux premiers secours et souligne la disparité européenne dans ce domaine. Avec 40 % de la population formée la France se situe dans la moyenne derrière les pays germaniques et nordiques.

### ***Enquête sur les français et l'arrêt cardiaque*** [22]

Cette enquête a interrogé 1 007 individus représentatifs âgés de 15 ans et plus : 40 % ont été formés ou initiés aux gestes qui sauvent, 29 % ont reçu une formation diplômante (brevet, diplôme), les autres une initiation de moins de 3 heures.

Ces chiffres sont à rapprocher d'une étude similaire réalisée en 2007 : la part des Français formés augmente de 25 à 29 %, celle des initiés de 11 à 14 %.

L'enquête précise également deux points importants :

- L'augmentation de la proportion de Français qui ne souhaitent suivre une formation que si elle est gratuite,
- Le fait que 26 % ne veulent pas prendre la responsabilité d'utiliser un défibrillateur disponible en libre accès.

## **EN CONCLUSION**

L'état du secourisme en France est contrasté.

Le substrat social est apparemment favorable à sa diffusion en raison :

- De l'intérêt porté à autrui dans le pays des droits de l'homme, de l'égalité et de la fraternité. De la présence d'une école laïque, obligatoire et gratuite.
- Du développement de la première chaîne de secours et de soins d'urgence composée par les sapeurs-pompiers et par un service hospitalier spécialisé, le SAMU.
- Du nombre et du dynamisme des associations ayant pour objet le secourisme. Pourtant la diffusion et le développement du secourisme en France ne semble pas correspondre au niveau attendu pour un pays avancé.

## **PROPOSITIONS**

### ***DÉFINITION DU SECOURISME***

Nous proposons la définition suivante :

Il n'existe pas en France de définitions claires du secourisme, ni du secouriste. Aucune loi ne définit ce qu'est le secourisme et seuls des décrets apportent des éléments d'identification.

Deux pratiques différentes coexistent qui n'ont toutefois pas le même support réglementaire :

- Celle du citoyen témoin, bénéficiaire d'une information ou une formation courte qui porte secours de manière volontaire et bénévole et engage sa personne et sa responsabilité,
- Celle de la personne engagée dans une action associative ou le professionnel pour qui secourir est partie intégrante de son métier ou est une source de revenu. Il intervient au nom de son service ou d'une association et sous la responsabilité de cette dernière.

Des appellations spécifiques permettraient d'en définir champs d'action, devoirs et droits :

**Secouriste bénévole** : la personne altruiste bénévole, formée ou non, portant secours à autrui. Cette définition est conforme à l'esprit de la loi de sécurité civile et correspond à la formation aux premiers secours citoyens P.S.C.1. En Suisse, comme dans de nombreux pays ces secouristes bénévoles sont appelés « Samaritains ».

**Secouriste professionnel** : le secouriste appartenant à un service de secours ou de soins d'urgence, ou adhérant à une association de secourisme, ayant validé une formation correspondant au minimum au P.S.E. 1 ou au P.S.E. 2.

## **LOI DE PROTECTION DES SECOURISTES BÉNÉVOLES (DU TYPE LOI DU BON SAMARITAIN)**

La peur de mal faire et la crainte d'une poursuite judiciaire constituent un frein important à la diffusion du secourisme citoyen et à sa mise en pratique. Elle peut s'expliquer par le fait que dans les années 70, en plein essor du secourisme, le corps médical recommandait de ne pas toucher aux victimes des très nombreux accidents de la route par crainte d'aggraver une lésion vertébro-médullaire. Depuis lors, démonstration a été faite du bénéfice de l'action secouriste, pour les victimes d'accidents et pour les morts subites [23].

La formulation négative de l'obligation de porter secours qui prévaut en France contribue à aggraver cette réserve.

Afin de concilier la protection des victimes et celle des sauveteurs, un équilibre juridique a du être trouvé permettant à la fois :

- Une protection de la victime par l'obligation pour un tiers de porter secours,
- La garantie pour un sauveteur d'agir dans une situation de sécurité juridique.

### **Le devoir de secourir**

L'article 223-6 Alinéa 2 du nouveau code pénal [24] condamne l'omission de porter secours, et notamment l'« abstention volontaire de porter assistance à

personne en péril ». Cet article est plus connu sous le nom de « non assistance à personne en danger » : « *Quiconque pouvant empêcher par son action immédiate, sans risque pour lui ou pour les tiers, soit un crime, soit un délit contre l'intégrité corporelle de la personne s'abstient volontairement de le faire est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75.000 euros d'amende* ». « *Sera puni des mêmes peines quiconque s'abstient volontairement de porter à une personne en péril l'assistance que, sans risque pour lui ou pour les tiers, il pouvait lui prêter soit par son action personnelle, soit en provoquant un secours* ».

Ce sont les juges qui apprécient très concrètement des situations toujours singulières pour décider s'il y a eu atteinte ou non au devoir de secours. La limite essentielle réside dans l'exigence, posée par la jurisprudence, d'une menace certaine et actuelle à la vie ou à l'intégrité physique d'autrui :

- Le péril doit être réel.
- La cause du péril n'a pas d'incidence.
- Le péril doit être actuel.

La loi impose un engagement personnel suffisant. Se borner à faire appel à un tiers est souvent jugé insuffisant. En revanche, on ne peut sanctionner une intervention non efficace. C'est une obligation de moyens, non de résultats. L'omission est punissable si porter secours était « sans risque pour le mis en cause ou les tiers ».

### **La protection du sauveteur**

Il convient de distinguer deux types de condamnation :

- la condamnation civile : il s'agit du dédommagement du préjudice causé à la victime,
- la condamnation pénale : il s'agit de punir un comportement jugé illégal.

L'article 122-7 du Code Pénal introduit l'absence de responsabilité en cas de disproportion entre moyens : « *N'est pas pénalement responsable la personne qui, face à un danger actuel ou imminent qui menace elle-même, autrui ou un bien, accomplit un acte nécessaire à la sauvegarde de la personne ou du bien, sauf s'il y a disproportion entre les moyens employés et la gravité de la menace* » [25]. Cet article qui dégage la responsabilité pénale du secouriste, ne concerne pas sa responsabilité civile pour le cas où un dommage corporel ou matériel résulterait de l'intervention.

Toute ou partie de ces risques civils peuvent être pris en charge par une assurance. Par ailleurs, on peut invoquer dans certains cas la notion de « collaborateur occasionnel de la puissance publique », la responsabilité civile étant alors assumée par l'État.

Dans des pays en nombre croissant la loi, appelée fréquemment loi du bon Samaritain, prévoit de mettre le témoin altruiste en situation de protection

juridique par une législation appropriée. Trois points se retrouvent communément dans les différents libellés de la loi :

Les deux premiers concernent la protection des sauveteurs :

- La loi ne s'applique, dans les limites d'une faute lourde ou inexcusable, qu'à des premiers secours strictement bénévoles qui ne doivent donner lieu à aucune récompense ou compensation financière.
- Par corollaire, les secouristes professionnels et les personnels de santé ne sont pas protégés lorsqu'ils assurent les secours dans le cadre de leur exercice professionnel.

Enfin la loi protège la victime : Le sauveteur doit avoir son consentement préalable selon les dispositions habituelles (patient inconscient, mineurs, etc...)

Notons qu'une disposition similaire s'applique déjà en France pour les Maires. En effet le Code Général des Collectivités territoriales précise qu'en application des dispositions de l'article L2123-34 du Code général des collectivités territoriales, le maire ne peut désormais être condamné « *pour des faits non intentionnels commis dans l'exercice de ses fonctions que s'il est établi qu'il n'a pas accompli les diligences normales compte tenu de ses compétences, du pouvoir et des moyens dont il disposait ainsi que des difficultés propres aux missions que la loi lui confie* ».

L'état du Manitoba [26] donne un exemple plus détaillé de ce principe :

*« Quiconque fournit bénévolement sur place des secours médicaux d'urgence, de l'aide ou des conseils aux victimes d'un accident ou aux personnes qui font face à urgence médicale bénéficie de l'immunité à l'égard de décès ou de blessures attribuables à ses actes ou omissions, à moins qu'il ne fasse preuve de négligence grave.*

*Exceptions : ne s'applique pas aux personnes qui fournissent des secours médicaux, de l'aide ou des conseils*

- *qui sont expressément employées à cette fin,*
- *en vue de l'obtention d'un gain* ».

## **EN CONCLUSION**

La crainte de se voir poursuivi est un frein important à la diffusion du secourisme ou à la mise en œuvre des gestes appris. Cette mise en responsabilité éventuelle est laissée à l'appréciation des juges.

En France, l'obligation légale de porter secours est une incitation forte, lourde de conséquences pénales et civiles. La formulation négative de l'incitation citoyenne à porter secours : « sera puni...quiconque s'abstient »...devrait être complétée par une protection juridique de l'intervenant témoin fortuit, altruiste



et bénévole, à l'image de celle qui prévaut dans certains états, *good samaritain*, dont l'esprit pourrait être le suivant :

« *Toute personne qui porte secours à autrui dans le cadre de l'article 122-7 du code pénal est exonérée de toute responsabilité pour le préjudice qui peut en résulter, à moins que ce préjudice ne soit dû à sa faute intentionnelle ou à sa faute lourde. Cette disposition ne s'applique pas aux personnels de sécurité, de santé ou de secours dans le cadre de l'exercice de leurs professions ainsi qu'à toute autre personne rétribuée pour cette action ou agissant dans le cadre de leurs missions* ».

## **PILOTAGE DU SECOURISME**

Le secourisme souffre en France de l'absence d'un véritable projet le concernant, il ne bénéficie pas d'un pilotage en rapport avec son importance sociétale.

Les causes nous paraissent multiples :

- Les tutelles administratives sont très nombreuses : autour de deux ministères pivots, le ministère chargé de la Santé et celui de l'Intérieur, sont concernés ceux du Travail, de la Défense, de l'Education Nationale, des Affaires Etrangères, de la Jeunesse et Sport....
- L'Observatoire National de Secourisme créé en 1997 [27] dont la composition est fixée par arrêté [28], est doté de deux missions : tactique, par les commissions qui le composent et qui ont montré capacité et productivité, stratégique en réunion plénière qui n'a malheureusement été réunie que très rarement.

Ceci a conduit à une situation de paralysie due notamment à :

- La multiplication et l'empilement de textes qui conduisent à la confusion.
- La trop grande importance accordée à la pédagogie et à la normalisation.

Enfin, notons le frein que constitue également le monde médical en raison de son désintérêt déjà noté en 1882 par Johann Friedrich Esmach propagandiste du secourisme en Allemagne.

Il manque au secourisme en France le choc provoqué par le Président Chirac en 2002 en faveur de la sécurité routière.

Un pilotage fort du secourisme en France trouverait cependant un terreau favorable et une justification évidente :

- Le secourisme plait aux adolescents qui en réclament l'apprentissage.
- Les ateliers grand public de secourisme suscitent un grand intérêt.
- La solidité des services dédiés à l'urgence et aux secours, le maillage serré des associations, sont des relais efficaces vers la population.

- L'engouement du public pour les sujets relatifs à la santé.
- L'effort public d'accès à la citoyenneté promu par l'Etat et les collectivités publiques y gagnerait en efficacité : le secourisme est un excellent moyen de s'intéresser aux autres, d'être socialement utile, efficace et reconnu, notamment au moment décisif de l'adolescence.

Dans un monde où l'irresponsabilité devient un problème de société, le secourisme, par la diffusion d'un esprit d'entraide et de prévention, contribue à rendre le citoyen plus prudent, plus respectueux d'autrui en même temps que plus efficace.

Ce renouveau nécessite un pilotage renforcé à la mesure de l'attente et de la nécessité :

- Doté d'un niveau suffisant dans l'arborescence gouvernementale afin de pouvoir promouvoir et assurer une harmonisation et une coordination interministérielle.
- D'être facilement identifiable et susciter adhésion et dynamisme.
- Capable d'apprécier l'impact des mesures prises par un suivi numérique exhaustif.
- En mesure de suivre les avancées internationales pédagogiques et techniques,
- Capable de poursuivre le suivi des associations et organismes agréés,
- Chargé de promouvoir la recherche dans le domaine et rendre la France présente dans le concert international du secourisme.
- Enfin, investi de la mission de lancer des campagnes susceptibles d'allier civisme, altruisme et efficacité auprès du public.

## **EN CONCLUSION**

Nous suggérons la mise en place d'une structure de niveau suffisant, dotée d'une mission de suivi numérique et de qualité, de recherche théorique et pédagogique ainsi que d'un service de communication, capable d'assurer le support et la promotion du secourisme en France.

Une action forte du Gouvernement peut seule dynamiser le secourisme qui est un accès au sens civique, une préparation aux risques de la vie et aux premiers secours et une étape incontournable de la chaîne de secours et soins d'urgence.

## **OBLIGATION DE FORMATION**

L'obligation de formation ne concerne aujourd'hui que les secouristes intervenant dans le cadre d'une association ou d'un service de secours ou de soins et

dans le cadre de leurs missions : sapeurs-pompiers, personnels soignants, secouristes associatifs.

Il n'existe pas d'obligation de formation citoyenne de niveau P.S.C.1 (Premiers Secours Civique de niveau 1) exceptés :

- Le Brevet d'Aptitude aux Fonctions d'Animateur de colonie de vacances (B.A.F.A.),
- Certaines activités sportives, plongée sous-marine par exemple,
- Au sein des entreprises dès lors que des travaux dangereux sont accomplis [29].

Certains pays européens lient l'acquisition du permis de conduire à l'obtention d'un diplôme de secouriste. En France, la proposition en a été faite à plusieurs reprises sans succès.

Sur cet exemple nous proposons que le diplôme de P.S.C. 1 soit requis :

- Pour toute personne en situation de responsabilité de groupe :  
Enseignants et surveillants, Agents de sécurité, Moniteurs animateurs sportifs,  
Responsables de personnes dépendantes, maisons de repos, de cures ;  
Responsables de groupes en déplacement : conducteurs de transports en commun, contrôleurs de trains, personnels navigants commerciaux, marins de ferry et de paquebots...  
Toute autre situation de prise de responsabilité de groupe humain, notamment en position d'isolement.
- Pour toute pratique de sport à risque nécessitant une licence sportive.
- Comme pré-requis aux permis moto, automobile, bateau.

Une formation obligatoire sur les lieux du travail est très souvent évoquée [30]. Son déroulement pendant les heures de formation professionnelle en bénéficiant des crédits qui y sont consacrés constitue une piste très favorable.

Le caractère obligatoire de la formation a fortement contribué à la bonne diffusion du secourisme outre-Rhin.

## **GRATUITÉ POUR CERTAINES CATÉGORIES DE PERSONNES**

L'accès à la formation de base du citoyen revient environ à 60 €. Ce coût de revient de la formation limite l'accès des plus jeunes et des plus démunis.

Un accès gratuit (ou aidé) devrait être prévu pour certains groupes sociaux notamment :

- Les enfants ou adolescents de quartiers défavorisés pour lesquels cette formation constitue un accès à la citoyenneté.
- Les bénéficiaires de R.M.I., d'une aide à la recherche d'emploi.

- Les handicapés moteurs ou sensoriels ; le secourisme leur donne confiance et dignité.
- L'accès à la parentalité. Les demandeurs de nationalité française.
- Les délinquants incarcérés ...etc.

Les enfants constituent un cas privilégié : la durée des études, la vocation fraternelle et laïque de l'école de la République, la visée éducative de l'enseignement militent en faveur de l'apprentissage du secourisme en milieu scolaire. C'est à cet âge que s'acquiert le mieux le respect des autres, porter secours à ceux qui souffrent, en préparant ainsi à une vie d'adulte solidaire et altruiste.

C'est ce qui a été bien compris par le ministère chargé de l'Éducation Nationale qui a prévu une introduction progressive du secourisme, à l'école, puis au collège et au lycée [31]. Cependant, sauf dans les lycées techniques où 150.000 SST sont dispensés chaque année, le bilan de formation annuelle des 12.000.000 d'enfants scolarisés reste en deçà de l'attente.

Ce point est souligné avec unanimité par tous les partenaires du secourisme : dès que tous les enfants de France termineront leur scolarité avec le P.S.C.1, ce qui est l'objectif annoncé, il deviendra possible, de compléter ce dernier par des enseignements spécifiques plus avancés ou mieux adaptés aux risques spécifiques rencontrés.

## PARCOURS CIVIQUE SECOURISTE

Le panorama des formations revêt en France l'aspect d'une mosaïque où chaque élément correspond à un programme parfaitement justifié, mais illisible pour le néophyte.

Bâti par apports successifs, sans que soient évités redondances et chevauchements, l'enseignement du secourisme n'a pas le caractère *modulaire, progressif et intégré*, souhaité lors de la réforme de 1992 [32] inspirée par Jolis. Concernant l'actualisation des formations, deux situations coexistent : le secourisme bénévole n'a pas de recyclage obligatoire et le secourisme professionnel doit se recycler.

***Instaurer un parcours civique secouriste*** qui se déroulerait pendant toute la vie du citoyen, permettrait de remédier à cet état de fait.

La formation pourrait ainsi s'intégrer dans un parcours personnel capable d'assurer l'actualisation des connaissances et, par l'adaptation et le complètement progressif de son contenu, mieux répondre aux besoins tels qu'ils se présentent au cours d'une vie.

- Apprentissage P.S.C.1 ou équivalent à l'école, Approfondissement et recyclage lors de la J.A.P.D.,

- Recyclage et information sur l'accidentologie au moment du permis de conduire,
- Recyclage et S.S.T. avec la partie prévention lors de l'insertion au travail, et, de la même façon, lors de l'entrée à l'Université
- Recyclage et complément adapté lors de la pratique d'un sport à risque,
- Recyclage et module pédiatrique lors de la préparation à l'accouchement,
- Recyclage et module adapté en cas de maladie, coronarienne, métabolique, neurologique, tant pour l'intéressé que pour son entourage,
- Rappel des connaissances et module adapté au moment du départ à la retraite...

Ainsi progressives et intégrées, les formations secouristes s'intégreraient dans un continuum assurant par là même le recyclage des secouristes citoyens et leur suivi (carte de secouriste).

## **ADOPTIONS DES TECHNOLOGIES AVANCÉES**

### **Pédagogie**

L'enseignement du secourisme répond en France à des normes indicatives très précises : Le programme détaillé est fixé par arrêté [33] précisant les gestes à effectuer. Des fiches fixent la progression, le découpage horaire, le mode d'enseignement, les matériels qui doivent être utilisés [34], les modes d'évaluation, le nombre d'apprenants par moniteur.

Cependant, les formes modernes pratiquées à l'étranger n'ont pas cours et ne sont pas testées :

- Utilisation de supports numériques et vidéo [35]
- Enseignement de masse : pour 100 ou 200 personnes réunies [36].
- Enseignements de courte durée [37].
- Utilisation de mini-mannequins ou de mannequins en carton, en papier [38] qui permettent par leur détention une démultiplication de la formation...

Ces moyens pédagogiques modernes, adossés à un allègement des programmes [39] permettraient de raccourcir le P.S.C.1., d'introduire une formation à la prévention. Ils doivent cependant faire l'objet d'études comparatives et d'une évaluation contrôlée.

### **Matériels**

Les matériels de secours utilisables par les secouristes titulaires du P.S.E., sont en constante évolution. L'informatisation, la miniaturisation des appareils fiabilisent leur utilisation.

Leur diffusion en France se heurte à la réglementation alors qu'ils sont accessibles et utilisables par le grand public, largement diffusés et utilisés à l'étranger.

Citons :

### ***Les appareils automatisés de mesure de la glycémie***

Fiables et simples, ces appareils sont utilisés par les diabétiques eux-mêmes pour suivre leur glycémie. Ils permettent aux secouristes de différencier une hypoglycémie, un malaise dû à une atteinte cardiaque ou neurologique. Des études portant sur leur utilisation dans le cadre du secours à victimes (17.500 en 2008) ont montré leur efficacité et leur innocuité [40].

### ***Les dispositifs de maintien de la liberté des voies aériennes***

Des dispositifs sont utilisés dans les pays anglo-saxons par les « first responders », équivalents de nos secouristes : combitube, masques laryngés, sont employés avant l'intubation trachéale classique pratiquée par des médecins, complétés aujourd'hui par des dispositifs plus simples, plus fiables, moins traumatisants, les Fastrach® par exemple [41].

Il pourrait être envisagé que certains d'entre eux, après formation et avec évaluation, utilisent ce matériel, notamment dans les situations où la médicalisation est difficile ou retardée.

### **Utilisation de médicaments**

L'emploi de médicaments par les secouristes pose un problème de responsabilités et de modalités d'administration. Les référentiels ne donnent qu'une réponse partielle à cette situation : Si la victime en est capable, aidez-le à prendre son traitement.

Cette consigne ne règle pas l'usage par les secouristes de certains médicaments d'urgence qui sont auto-administrés dans des situations qui peuvent devenir critiques. Il s'agit notamment :

- De l'Adrénaline injectable en sous-cutanée lors de choc anaphylactique,
- De la Trinitrine spray pour soulager une douleur coronarienne,
- De la Ventoline® pour traiter une crise d'asthme.

Ces trois médicaments dont l'action est très rapide et le retard d'administration très pénalisant, devraient pouvoir être utilisés par les secouristes avec l'appui de la régulation médicale du SAMU, après formation (P.S.E. 2).

## **AUTRES OBJECTIFS**

### **Programmes et diplômes européens**

Il existe déjà un Brevet Européen des Premiers Secours délivré par les Sociétés Nationales de la Croix Rouge et du Croissant Rouge [42]. Une recommandation

de cet organisme a déjà été formulée afin que les éléments suivants soient intégrés à la formation aux premiers secours dans toute l'Europe :

- Mise en œuvre des mesures de sécurité et d'alerte.
- Évaluation des fonctions vitales.
- Gestes de secours devant : Une inconscience. Des problèmes respiratoires. Des problèmes circulatoires. Une hémorragie. Des brûlures ou des plaies.

L'harmonisation de la formation, notamment de la formation de base du citoyen, serait un acquis européen important qui pourrait être doté d'un label.

### **La prévention**

L'abandon de la prévention dans le programme actuel du secourisme de base (P.S.C.1) a affaibli son impact en faveur d'une conduite responsable et préventive.

Sans remettre en cause le bien-fondé d'une pédagogie interactive qui donne la priorité aux détresses installées ou rapidement potentielles, accessibles par un geste de sauvetage à l'efficacité démontrée, il paraît souhaitable que la formation citoyenne prépare le citoyen à affronter les risques et les dangers de la vie courante, du travail, des loisirs et des voyages.

### **Éthique et secourisme**

Assurer les premiers secours c'est avoir un comportement sans reproches. Dans une situation d'urgence, la victime est en position de dépendance et de faiblesse. Au devoir primordial de porter secours s'ajoute pour le sauveteur un code éthique qu'il doit accepter librement et respecter :

- Respect des libertés individuelles : L'action de secours est tenue de respecter les libertés individuelles. Si une victime est consciente, on ne peut pas agir contre son consentement, ou contre le consentement du représentant légal dans le cas d'un mineur (parent, tuteur). Toutefois, si la victime n'est manifestement pas en possession de ses moyens, ou si la victime a un comportement susceptible de mettre en danger sa vie ou celle des autres, le sauveteur peut avoir à prendre des mesures de protection contre le gré de la victime.
- Connaissance de ses limites : L'action du sauveteur doit être conforme à ce qui lui a été appris en employant des techniques reconnues. Il doit maintenir ces connaissances à jour par un recyclage régulier, connaître les limites de son action et demander de l'aide sans hésitation ni retard.
- Devoir de discrétion et de probité : Par son action de secours le sauveteur entre dans l'intimité de la victime. Il ne doit rien divulguer de ce qu'il a vu, entendu, compris. Le secouriste doit être informé des obligations de secret à respecter.

Une charte éthique du secouriste devrait accompagner la démarche technique de formation, afin de promouvoir une attitude respectueuse des victimes et de leurs droits essentiels tout en prévenant des débordements coupables.

## **CONCLUSION GÉNÉRALE**

Le secourisme est en France comme dans d'autres pays un enjeu de société. Démarche civique altruiste il vise à déléguer des tâches qui relèvent de la médecine, son but est de permettre, dans l'attente de l'arrivée sur les lieux des secours organisés, la survie de la victime ou de minorer les conséquences d'un accident, d'une détresse vitale ou d'une situation d'urgence.

Cette action constitue le maillon premier et essentiel de la « chaîne de secours ». La rapidité de l'intervention du premier témoin et son efficacité sont déterminantes pour l'efficacité des maillons professionnalisés suivants : secours à victime assuré par les sapeurs pompiers en France et médicalisation dès l'étape du terrain par les S.M.U.R. De nombreuses études concernant notamment la mort subite le confirment.

Le secourisme est aussi une première démarche de civisme actif. Il véhicule et diffuse des valeurs morales fortes et peut également revêtir une connotation altruiste.

Enfin, le secouriste constitue le pivot de la politique de sécurité civile. La loi de 2004 [43] portant modernisation de la sécurité civile renforce s'il en était besoin cette dimension, tant en ce qui concerne le développement d'un réseau d'entraide pour l'urgence au quotidien ou lors de catastrophes, la promotion d'une attitude de prévention ou de préparation de la population, et aussi de meilleure connaissance et utilisation des moyens que l'État a développés pour assurer les secours et les soins d'urgence.

Le secourisme est une cause nationale. Des objectifs forts devraient être ciblés : former un Français sur deux aux premiers secours, un Français sur vingt aux premiers secours en équipe.

Une meilleure évaluation et une démarche de qualité de tous les niveaux devraient être organisées. Une charte éthique du secouriste devrait être promulguée.

En 2002, une implication politique marquée a donné sa pleine mesure à la sécurité routière.

De même un investissement politique fort conduirait à une meilleure diffusion du secourisme auprès de la population, notamment dans sa forme citoyenne. Les moments forts de la vie civile que sont l'inscription au permis de conduire et l'entrée à l'Université constituent des opportunités privilégiées qui seraient utilement mises à profit.

Cette action devrait s'appuyer sur une structure en mesure d'assurer la dimension interministérielle du secourisme, sa promotion dynamique, son suivi



numérique et qualitatif exhaustif, tout en favorisant les recherches et les publications dans ce domaine.

La France est un des rares pays où des médecins spécialistes se rendent auprès des accidentés et des malades en détresse, où les sapeurs pompiers couvrent par leur maillage la totalité du territoire. Notre pays se doit de renforcer l'action déterminante du témoin en charge des trois premiers maillons de la chaîne de secours et de soins (protéger, alerter, secourir). Ces gestes nécessaires et altruistes doivent être suscités, promus, soutenus et organisés. L'obligation de porter secours doit être accompagnée d'une exonération de responsabilité juridique, d'une volonté politique clairement exprimée et d'un suivi administratif adapté. Ceci devrait contribuer à la formation citoyenne du plus grand nombre et replacer ainsi la France dans le concert des nations les plus avancées dans le domaine du secourisme.

## **RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Arrêté du 8 octobre 2009 modifiant l'arrêté du 24 juillet 2007 fixant le référentiel national de compétences de sécurité civile relatif à l'unité d'enseignement « prévention et secours civiques de niveau 1 ».
- [2] Code du service national articles L112-1 à L113-8 ; Code du service national articles R111-1 à 111-16.
- [3] Arrêté du 27 avril 2007 relatif à l'équivalence de modules entre l'attestation d'initiation aux alertes et aux premiers secours effectués lors de la journée d'appel de préparation à la défense.
- [4] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (art. 48).Loi n° 2004-811 du 13 août 2004 de modernisation de la sécurité civile (art. 4 et 5).
- [5] Circulaire NOR : MENE0601175C du 24 mai 2006 relative à l'éducation à la responsabilité en milieu scolaire : sensibilisation à la prévention des risques, aux missions des services de secours, formation aux premiers secours et enseignement des règles générales de sécurité. JORF n° 163 du 16 juillet 2006, page 10 699.
- [6] Décret n° 2007-705 du 4 mai 2007 relatif à l'utilisation des défibrillateurs automatisés externes par des personnes non médecins et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) NOR : SANP0721586D JORF n° 105 du 5 mai 2007 page 8004.
- [7] Arrêté du 6 novembre 2009 relatif à l'initiation des personnes non médecins à l'utilisation des défibrillateurs automatisés externes. JORF n° 0266 du 17 novembre 2009 page 19843.
- [8] Arrêté du 24 juillet 2007 fixant le référentiel national de compétences de sécurité civile relatif à l'UE PSC 1.
- [9] Arrêté du 14 novembre 2007 fixant le référentiel national de compétences de sécurité civile relatif au PSE 2.
- [10] Circulaire 53/2007 et ses annexes la circulaire 150/2003.
- [11] Arrêté du 3 mars 2006 relatif à l'attestation de formation aux gestes et soins d'urgence.

- [12] Décret n° 92-514 du 12 juin 1992 (J.O. du 13 juin 1992) modifié relatif à la formation de moniteur des premiers secours.
- [13] Arrêté du 24 juillet 2007 modifiant l'arrêté du 22 octobre 2003 relatif à la formation de moniteur des premiers secours — JO du 2/08/2007.
- [14] Décret n° 92-1195 du 5 novembre 1992 modifié relatif à la formation d'instructeur de secourisme (JO du 8 novembre 1992).
- [15] Arrêté du 24 mai 2004 modifiant l'arrêté du 23 janvier 1979 modifié fixant les modalités de délivrance du BNSSA.
- [16] Arrêté du 18 janvier 1993 relatif à la formation commune des pisteurs-secouristes, option ski alpin et ski nordique (JO du 05/02/93).
- [17] Chiffres communiqués par le bureau du secourisme, Sous-direction des Sapeurs Pompiers, Direction de la Sécurité Civile, [http://www.interieur.gouv.fr/a\\_1\\_interieur/defense\\_et\\_securite\\_civile/autres\\_acteurs/secourisme](http://www.interieur.gouv.fr/a_1_interieur/defense_et_securite_civile/autres_acteurs/secourisme).
- [18] Évaluation pour 2008 obtenue auprès de l' I.N.R.S.
- [19] Code du service national, Article L114-3.
- [20] Chiffres de la Direction Générale de la Santé, Sous-direction « promotion de la santé et prévention des maladies chroniques ».
- [21] Premiers secours : pour une Europe plus sûre. Département santé et assistance, Croix Rouge Française. Septembre 2009.
- [22] TNS Healthcare — 138 Avenue Marx Dormoy, 92120 Montrouge, France — Tel. +33 (0)1 40 92 66 66.
- [23] Larsson E. M., Niklas, Mártensson L., Alexanderson K. A.E. — First-aid Training and Bystander Actions at Traffic Crashes — A Population Study. *Prehospital and disaster medicine*, 2002.  
Mauritz W., et al. — First aid measures provided by bystanders at the accident site. A prospective epidemiological study in the area of Vienna. *Weiner Klinische Wochenschrift*, vol. 115, pp. 698-704, 2003.  
Ashour A., et al. — Could bystander first-aid prevent trauma deaths at the scene of injury? *Emergency Medicine Australasia*, 2007, vol. 19, pp. 163-8.  
Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) Statistics, American Heart Association, 2007.  
Iwami T., Kawamura T., Hiraide A., Berg R.A., Hayashi Y., Nishiuchi T., Kajino K., Yonemoto N., Yukioka H., Sugimoto H., Kakuchi H., Sase K., Yokoyama H., Nonogi H. — Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation journal*, 2007.  
Arbon P., Woodman R., Hayes J., Flinders University — Adelaide, South Australia — Intérêt de l'intervention de premiers témoins lors d'un accident de la route : Etude d'une population ciblée. Recherche conduite avec le NRMA ACT Road Safety Trust, Canberra, Australia. *Pre-hospital and Disaster Medicine*.
- [24] Code Pénal, article 223-6 (ancien article 63-2, NAPED envisagé par la loi du 25 10 1941 et consacré par l'ordonnance du 25/06/1945)
- [25] Code Pénal, Article 122-7
- [26] Loi sur l'immunité du bon samaritain, C.P.L.M. c. G65 Manitoba
- [27] Décret du 20 janvier 1997
- [28] Arrêté du 28 février 1993 relatif à la composition et au fonctionnement de la commission nationale du secourisme (JO du 25/03/93)  
Arrêté du 27 octobre 1997 portant composition de l'observatoire national du secourisme (JO du 26/12/97).

Arrêté du 11 décembre 2003 portant composition de l'Observatoire national du secourisme.

- [29] Article R4224-15 Créé par Décret n° 2008-244 du 7 mars 2008 — art. (V)
- [30] Premiers secours : pour une Europe plus sûre. Etat des lieux et recommandations. Croix Rouge Française, Département santé et assistance aux personnes, septembre 2009.
- [31] Décret du 11 janvier 2006, Bulletin Officiel de l'Education Nationale n° 46.
- [32] Manuel des premiers secours, H. Julien, Avertissement p.5. France Sélection Edit. 2002.
- [33] Arrêté du 8 octobre 2009 modifiant l'arrêté du 24 juillet 2007 fixant le référentiel national de compétences de sécurité civile relatif à l'unité d'enseignement « prévention et secours civiques de niveau 1 ».  
Arrêté du 24 juillet 2007 fixant le référentiel national de pédagogie de sécurité civile relatif à l'UE de PAE 3.  
Arrêté du 26 juin 2007 fixant le référentiel national de pédagogie de sécurité civile relatif à l'UE de PAE 2.  
Arrêté du 27 novembre 2007 fixant le référentiel national de pédagogie de sécurité civile relatif à l'unité d'enseignement PAE 1.
- [34] Pédagogie appliquée aux emplois/activités de classe 3 : [http://www.interieur.gouv.fr/sections/a\\_interieur/défense\\_et\\_sécurité\\_civile/formation/nnfasc/psc/pae3/](http://www.interieur.gouv.fr/sections/a_interieur/défense_et_sécurité_civile/formation/nnfasc/psc/pae3/)
- [35] Einspruch E. L., Lynch B., Aufderheide T. P., Nichol G., Becker L. — Retention of CPR skills learned in a traditional AHA Heartsaver course versus 30-min video self-training: A controlled randomized study. *Resuscitation*, 2007.
- [36] Morken I., Bøe A. H., Hjørnevik Å., Bjørnå G. B., Søyland E., Moen L., Bjørsho C., Lexow K. — How to get 5 200 employees of a hospital through a course in Basic Life Support in 6 months? Stavanger University Hospital, Norway.
- [37] Lynch B., Einspruch E. L., Nichol G., Becker L. B., Aufderheide T. P., Idris A. — Effectiveness of a 30-min CPR self-instruction program for lay responders: a controlled randomized study. *Resuscitation*, 2005, 67, 31-43.  
Roppolo L. P., Pepe P. E., Campbell L., Ohman K., Kulkarni H., Idris A., Bean L., Bettes T. N., Idris A. H. — Prospective, randomized trial of the effectiveness and retention of 30-min layperson training for cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillators: The American Airlines Study. *Resuscitation*, 2007.  
Idris A. H., Roppolo L. P., Kulkarni H., Ohman K., Pepe P. P. — A Five-minute Training Program for Automated External Defibrillator Use is More Effective Than a 4-Hour Course. UT Southwestern Medical Center, Dallas.
- [38] Isbye D. L., Rasmussen L. S., Ringsted C., Lippert F. K. — Disseminating Cardiopulmonary Resuscitation Training by Distributing 35 000 Personal Manikins Among School Children. Received April 20, 2007 ; June 15, 2007. *Circulation*, 2007, 116.
- [39] Meyran D. — Les gestes qui sauvent une vie, *Urgence Pratique* — 2008 No 89.
- [40] Glycémie capillaire dans le Loiret, rapport du Dr E. Bocquet. Juin 2009.
- [41] Guidance for safer handling during resuscitation in healthcare settings, Resuscitation Council (UK), Working Group of the Resuscitation Council (UK), November 2009.
- [42] Loi n° 2004-811 du 13 août 2004 de modernisation de la sécurité civile.
- [43] Loi n° 2004-811 du 13 août 2004 de modernisation de la sécurité civile.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 29 juin 2010, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.*



## INFORMATION

*au nom de la Commission VIII (Assurance maladie) \**

### **Assurance maladie. Un état des lieux**

MOTS-CLÉS : ASSURANCE MALADIE. ORGNISATIONS ET ÉCONOMIE DES SOINS DE SANTÉ. SÉCURITÉ SOCIALE.

### *French national health insurance. The current situation*

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS) : INSURANCE, HEALTH. HEALTH CARE ECONOMICS AND ORGANIZATIONS. SOCIAL SECURITY

Michel HUGUIER \*\* Michel LAGRAVE \*\*, Aline MARCELLI \*\*\*  
Claude ROSSIGNOL \*\*, Jean-Paul TILLEMENT \*\*\*

## RÉSUMÉ

*Un état des lieux de l'assurance maladie se justifierait par ses seuls problèmes économiques. Mais le limiter à cet aspect serait méconnaître les grands principes de solidarité, d'humanisme et de liberté auxquels les Français sont, à juste raison, très attachés. Les comparaisons européennes suggèrent cependant que notre système pourrait gagner en efficience sans nuire pour autant à l'état de santé de la population. L'assurance maladie permet à la totalité de la population d'accéder à des soins de très bonne qualité. La liberté d'installation et de prescription des médecins est quasi-totale. Les soins et biens médicaux contribuent à augmenter l'espérance de vie en France, 73 ans, seconde au monde après celle du Japon. Ils sont la source d'emploi pour un million de personnes. En revanche, les contrôles macro-économiques de la progression des dépenses ont échoué. Cela s'explique par le progrès médical et le vieillissement de la population, mais aussi par le consumérisme médical favorisé par une offre de soins qui n'a jamais été aussi importante qu'aujourd'hui ainsi que par la prise en charge de plus en plus importante des dépenses par la collectivité et l'extension du tiers payant. De nombreuses mesures qui ont été proposées ont été de fausses bonnes mesures comme la tarification à l'activité ou la certification des établissements hospitaliers. D'autres*

---

\* Composée par CP Giudicelli, G. Milhaud (Président), JP. Tillement, M. Huguier, M. Lagrave, JR. Le Gall et C. Rossignol.

\*\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

\*\*\* Membre de l'Académie nationale de médecine.

*faits qui pèsent sur les dépenses d'assurance maladie sont la bureaucratisation des dispositifs de dispenses des soins ou le transfert de tâches de catégories professionnelles vers d'autres tâches qui ne relèvent pas de leur formation. Des prescriptions médicales discutables restent mal contrôlées par les médecins des caisses. En conclusion, les réformes sont faites avec des estimations de bénéfice économique pour l'assurance maladie très majorées et sans que les coûts des contreparties, dont le fonctionnement, ne soient estimés. Par ailleurs, des groupes de pression qui défendent leurs intérêts apparents et immédiats au détriment de l'intérêt général enlisent les réformes. La création d'autorités administratives indépendantes s'est multipliée avec une perte d'efficacité par rapport à des institutions préexistantes. En définitive, la prise en charge par l'assurance maladie de notre système de soins a peu à peu perdu de l'efficacité.*

## **SUMMARY**

*An audit of the French national health insurance system would be justified by economic considerations alone, but this would risk overlooking the notions of solidarity and freedom to which the French are rightly attached. European comparisons suggest, however, that our system could be made more efficient without undermining public health. The national health insurance system allows each member of the population to receive high-quality medical care. Practitioners have near-total freedom of prescription and practice. Medical care contributes to the ongoing increase in life expectancy, which is currently 73 years and second only to Japan. Healthcare is also a source of a million jobs. Macro-economic spending controls have failed, owing to medical progress and population aging, and also to medical consumerism favored by an unprecedented range of examinations and treatments, the increasing reimbursement of medical care, and the extension of direct payment by the insurer. Many ineffective measures have been implemented, such as tariffication according to activity, and hospital certification. Health spending is also increased unnecessarily by bureaucratisation of healthcare spending and the transfer of professionals to posts for which they are not qualified. Some controversial medical prescriptions are not adequately controlled by the health service. Many reforms are based on over-optimistic economic predictions that fail to take related overheads into account. Lobbying by special interests groups undermines reform and the public interest. Too many independent administrative bodies have been created, and many are less efficient than the public structures they replaced. In sum, the French national health insurance system has become less and less efficient over the years.*

Un état des lieux de l'assurance maladie se justifierait par ses seuls problèmes économiques. En effet, ses déficits cumulés atteignaient, en 2006, près de 76 milliards <sup>1</sup>. Depuis, ils ont été de 4,6 milliards en 2007, de 4,4 milliards en 2008, pour atteindre 10,5 milliards en 2009. Le déficit prévu pour 2010 est de 15 milliards. Il sera très certainement dépassé. Mais limiter un état des lieux à des aspects économiques serait méconnaître les grands principes de solidarité,

---

1. À la charge de la Caisse d'amortissement de la dette sociale (la CADES).

d'humanisme [1] et de liberté de notre système d'assurance maladie auxquels les Français sont, à juste raison, très attachés.

## **RAPPELS**

Les ressources de l'assurance maladie reposent sur trois prélèvements obligatoires. Les cotisations salariales en constituent 47 %, la Contribution sociale généralisée (CSG) 34 %, et des taxes 10 %. La CSG, instaurée en 1991, repose sur l'ensemble des revenus. L'idée était de ne plus faire porter les prélèvements uniquement sur les revenus du travail, ce qui pénalise les entreprises de main-d'œuvre, mais aussi sur les autres revenus. Quant aux taxes, elles portent sur le tabac, l'alcool, l'industrie pharmaceutique.

L'assurance maladie finance 76 % des 170 milliards de soins et biens médicaux (2008), le reste l'étant par les mutuelles et les assurances complémentaires à hauteur de 14 % et par les ménages à hauteur des 10 % restant. En fait, le pourcentage de prise en charge des dépenses de soins par l'assurance maladie est varié<sup>2</sup>. En valeur, les soins englobent l'hospitalisation (44 %), les soins ambulatoires (28 %), les médicaments (20 %) et quelques autres prestations (8 %).

Les comparaisons européennes montrent que la France est le pays d'Europe qui consacre aux dépenses de soins et biens médicaux le pourcentage de son produit intérieur brut le plus élevée — 8,7 % —, alors qu'il était de 8 % en Suède, de 7,7 % en Grande-Bretagne et en Allemagne, de 6,5 % en Italie et de 6 % en Espagne. Mais surtout l'évolution des dépenses de soins en France est plus forte que dans les autres pays. Ainsi, de 1999 à 2004 elle a été en moyenne par an de 4,4 % alors qu'elle était de 2,7 % au Japon ou de 1,9 % en Allemagne.

Ces données suggèrent que notre système pourrait gagner en efficience sans nuire pour autant à l'état de santé de la population.

**L'ÉTAT DES LIEUX** se limitera à quelques constatations qui paraissent être les plus importantes.

Il convient d'abord de noter qu'en France, l'assurance maladie permet à la totalité de la population d'accéder à des soins qui sont dans l'ensemble de bonne ou de très bonne qualité. Jusqu'à ce jour la liberté d'installation des médecins était totale ce qui pose aujourd'hui problème dans quelques zones rurales et périurbaines. La liberté de prescription est également quasi totale, mais cela n'est pas sans conséquences sur la prise en charge des dépenses

---

2. Par exemple, on sait qu'il est de 100 % pour les affections de longues durées qui constituent 60 % de ses dépenses.

par la collectivité. Les soins et biens médicaux contribuent à augmenter l'espérance de vie aujourd'hui de 73 ans, seconde au monde après celle du Japon. Ils sont la source d'emploi pour un million de personnes : plus de 500 000 paramédicaux, près de 350 000 médecins, pharmaciens, chirurgiens dentistes et sages femmes, et 100 000 salariés de l'industrie pharmaceutique. Notre système se différencie ainsi du système britannique qui se caractérise par une certaine frugalité (listes d'attente, vétusté des hôpitaux) et des contraintes (capitation) et des USA où les coûts de gestion d'un système, essentiellement privé, qui sont particulièrement élevés.

En revanche, l'assurance maladie est confrontée à des problèmes qui ne manqueront pas de retentir non seulement sur l'économie par le biais des prélèvements obligatoires, mais aussi sur les modalités de l'exercice médical.

*L'échec des contrôles macro-économiques* est évident : bien que, depuis 2005, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) fixe l'objectif national annuel des dépenses d'assurance maladie (ONDAM), celui-ci est chaque fois dépassé.

*L'augmentation des dépenses* s'explique par des tendances lourdes comme le progrès médical et le vieillissement de la population. Mais aussi par une évolution de la demande. En effet, l'assurance maladie prend aujourd'hui en charge des prestations qui répondent au désir compréhensible de mieux-être de la population ou à des besoins sécuritaires qui ont pu être qualifiés de « non-maladies » [2, 3]. Il en est de même de transferts sur l'assurance maladie des conséquences de comportements individuels dangereux ou nocifs. Or il n'a guère été fait de choix explicites sur ce que la solidarité nationale devait prendre en charge de façon justifiée et inversement [4].

Ainsi, nous sommes confrontés au fait que le recours aux soins s'est peu à peu transformé en consommation médicale et le patient en usager [5]. Cette évolution a été favorisée par deux facteurs. Le premier est une offre de soins qui n'a jamais été aussi importante qu'aujourd'hui, qu'il s'agisse de densité médicale globale ou de moyens d'explorations morphologiques ou biologiques. Paradoxalement, les moyens offerts sont toujours jugés insuffisants en mettant en avant les problèmes des zones les plus démunies en médecins ou en faisant des comparaisons d'équipements avec des pays mieux dotés, ce qui est toujours possible. Cependant, une étude de la Caisse nationale d'assurance-maladie, publiée en 2009, a montré, en comparant les régions, qu'une densité élevée de médecins favorisait la surconsommation sans améliorer pour autant l'état de santé de la population. C'est ce qui avait déjà été observé en 1977, lorsqu'il avait été décidé de renforcer la sélection des étudiants en fin de première année de médecine. Dans le même ordre d'idée, l'augmentation continue des moyens techniques favorise le gaspillage [6]. Un second facteur de surconsommation est la prise en charge de plus en plus importante des dépenses de soins par la collectivité et l'extension du tiers payant qui aboutissent à une impression de quasi gratuité. Deux exemples, bien qu'anciens, le démontrent. Pendant des années, la



croissance annuelle du nombre de consultations était de 4 %. En 1960, un décret a augmenté leur taux de remboursement [7]. Dans les années qui ont suivi, cette croissance s'est élevée à 37 %. Autre exemple : une comparaison a été effectuée entre deux populations similaires. L'une était remboursée de ses dépenses de soins courants à 70 % ; l'autre à 100 %. Dans ce second groupe le nombre d'actes médicaux était supérieur de 17 % par rapport à celui du premier groupe [8]. Certes, dans une société comme la nôtre, il ne serait pas acceptable que les plus démunis ne puissent accéder aux soins dont ils ont besoin. Mais la gratuité apparente quasi-totale est peu compatible avec des comportements responsables en matière de consommation médicale.

De nombreuses mesures qui ont été proposées ont été de *fausses bonnes mesures*. Bien entendu, elles cherchent toujours à améliorer la qualité du service médical rendu ou à le rendre moins coûteux pour des prestations similaires. Mais les coûts de fonctionnement ou les effets pervers de ces mesures nouvelles ne sont guère pris en compte dans la décision. Un exemple caricatural est, dans le domaine hospitalier, la tarification à l'activité (T2A), mise en place en 2004. Sa logique est incontestable. Elle vise à mettre en relation activité, voire efficacité avec le financement des établissements, contrairement au budget global antérieur qui pénalisait les établissements les plus actifs [9]. En fait, la T2A a de très importantes contreparties dont les principales sont les suivantes :

- Les groupes homogènes de séjour, sur laquelle repose la T2A, recouvrent des réalités très dissemblables qui expliquent une hétérogénéité de coûts des pathologies composant un même groupe « homogène ». Pour cette raison, il y a déjà eu dix modifications du système aboutissant à de plus en plus de segmentations.
- Des paramètres qui augmentent les coûts sont mal définis, mal évalués comme la précarité des patients ou des missions d'intérêt général : permanence des soins <sup>3</sup>, enseignement, recherche, qui doivent être financées par des enveloppes à part et qui feront l'objet d'éternelles discussions <sup>4</sup>.
- La T2A est inflationniste comme l'a montré un rapport de l'Inspection générale des Affaires sociales et de l'Inspection générale des Finances, ainsi que l'expérience nord-américaine. Elle va donc à l'encontre de l'intérêt général [10].
- Enfin, le coût de fonctionnement de la T2A n'a jamais été estimé... Il convient cependant de rappeler que les dépenses cumulées consacrées à la mise en place du Programme de médicalisation du système d'information (PMSI) dont la T2A dérive avaient été évaluées par la Cour des comptes à 3 milliards de francs et les frais de maintenance annuelle à 620 millions.

3. Comme le montre bien la comparaison des effets de la T2A dans les établissements privés à but non lucratif selon qu'ils participent ou non au service public hospitalier.

4. Comme en Allemagne où ce système existe.

— Mais surtout, si la T2A repose sur des mesures (imparfaites) de l'activité médicale, elle ne permet aucun jugement sur l'utilité et la qualité médicales de cette activité.

Un autre exemple de fausse bonne mesure est la certification des établissements hospitaliers qui a succédé à l'accréditation. Ces outils d'évaluation externe visaient à améliorer le fonctionnement des établissements. En fait, les critères de certification reposent plus sur le formalisme des procédures que sur leur qualité. Le fait que la certification concerne les établissements dans leur ensemble et non les services, enlève presque toute portée au dispositif. La certification mobilise ainsi beaucoup d'énergies, de temps, pour n'aboutir qu'à des résultats pratiques dérisoires alors même que son coût de fonctionnement n'a jamais été évalué.

Un autre fait qui pèse sur les dépenses d'assurance maladie est la *bureaucratization des dispositifs de dispenses des soins*. Certes l'évolution des coûts pouvait justifier le développement de procédures administratives. Néanmoins, en médecine de ville, des sondages ont suggéré qu'aujourd'hui les contraintes administratives jugées inutiles pour beaucoup d'entre elles sont un des éléments, parmi d'autres, qui dissuadent les nouveaux médecins à s'orienter vers la médecine générale. Dans les établissements hospitaliers publics, la bureaucratization s'est traduite par une augmentation des effectifs de personnel administratif de 15,2 % de 2001 à 2006 [11]. Les hôpitaux ne sont pas mieux gérés pour autant. Chaque année, ils doivent faire l'objet de rallonges budgétaires <sup>5</sup> en dehors de tout engagement contractuel de retour à l'équilibre ce qui constitue autant d'entorses à une gestion budgétaire saine et efficace. L'emprise des services administratifs s'exerce encore sur les nominations et l'évolution des carrières des médecins des caisses.

Une autre dérive qui pèse sur l'assurance maladie est le *transfert de tâches* de catégories professionnelles vers d'autres tâches qui ne relèvent pas de leur formation et ne devraient pas être les leurs. Un exemple caricatural est celui du personnel soignant de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris où, en 2001, 18 % était affecté sur des postes administratifs au lieu de travailler dans des services de soins. On peut encore s'interroger pour savoir s'il est judicieux qu'environ 6 000 médecins chefs de pôle consacrent en moyenne 70 % de leur temps à des tâches administratives au détriment du temps passé auprès des patients à l'heure où l'on évoque une pénurie de médecins hospitaliers. Un autre exemple d'inadaptation des moyens est celui des centres hospitalo-universitaires. Ces hôpitaux qui sont dotés d'équipements sophistiqués, onéreux, d'un personnel spécialisé afin de prendre en charge efficacement les

5. En 2000, 580 millions (Martine Aubry) ; en 2001, 500 millions (Lionel Jospin) ; la même année 300 millions sur deux ans (Elisabeth Guigou) ; en 2002, 1 milliard (Jean-François Mattei) ; en 2005, 650 millions (Philippe Douste-Blazy) ; en 2006, 10 milliards pour le plan hôpital 2012 ; en 2009, 1,5 milliards (Roselyne Bachelot).

malades les plus graves, sont submergés par une demande à composante essentiellement sociale et par des pathologies mineures dont les coûts deviennent ainsi exorbitants. Les services d'urgence sont confrontés, de façon caricaturale à cette double demande <sup>6</sup>.

### *Des prescriptions médicales discutables et mal contrôlées*

Les progrès considérables apportés par les examens biologiques et morphologiques, leur médiatisation, les demandes des malades qui en résultent, une formation médicale à l'esprit critique scientifique insuffisamment solide expliquent que des examens biologiques et surtout radiologiques soient prescrits en complément les uns des autres, de façon redondante, sans interrogation sur leur utilité décisionnelle et dépassent le strict nécessaire [12]. Les critères médico-économiques (rapport coût-bénéfice thérapeutique) sont beaucoup trop rarement pris en compte <sup>7</sup>. Il arrive même que des prescriptions médicalementes soient inadaptées ou ne reposent guère sur des données acquises de la science. Or ces prescriptions sont le poste de dépenses hospitalières qui augmente le plus vite, environ 10 % par an. Ces pratiques sont souvent aggravées par une extension abusive de la notion de principe de précaution. Dans cet ordre d'idée, des différences notables entre les régions du pourcentage de certaines interventions comme les amygdalectomies ou les appendicectomies suggèrent que nombre d'entre elles pourraient être évitées, mais la T2A risque d'avoir l'effet inverse.

*Les médecins des caisses* exercent des contrôles insuffisants sur le bien fondé des prescriptions en médecine de ville. A leur décharge, les recommandations de la Haute autorité ne sont d'aucun recours réel aussi bien pour les médecins traitants que pour les médecins des caisses. Ces derniers ont toujours été privés de pouvoir dans le domaine hospitalier alors que l'assurance maladie en est le financeur quasi exclusif [13]. Mais ces médecins, dans l'état actuel de leur recrutement, n'auraient pas toujours la compétence, ni surtout l'autorité pour exercer des contrôles à l'hôpital. L'insuffisance des contrôles a été prouvée dans un autre domaine, celui des arrêts de maladie. En 2008, 13 % des arrêts de moins de 45 jours étaient injustifiés et 11 % des arrêts de plus longue durée.

---

6. Comme en témoignent le recours aux services d'urgences hospitaliers qui a cru de 43 % entre 1990 et 1998.

7. Sensibilise-t-on les étudiants au fait que, pour un examen biologique à distribution normale, 5 % des sujets normaux ont une valeur qui sort des « valeurs normales » ? Le calcul montre que ce risque de première espèce pour six examens indépendants s'élève à 26 %. Donne-t-on aux étudiants la moindre notion coût-utilité ? Si une radiographie thoracique avant une intervention chirurgicale coûte 20 €, mais ne dépiste une anomalie que dans 3 % des cas, le coût d'un dépistage s'élève à 660 € et si ce dépistage a une utilité décisionnelle une fois sur dix, le coût du dépistage utile est de 6 600 €.

## CONCLUSIONS

Il aurait été possible de faire une analyse de l'état des lieux de l'assurance maladie sous d'autres angles : affections de longue durée, médicaments, information des usagers, formation médicale.

À côté des observations pragmatiques qui ont été faites, des constations d'ordre général peuvent être formulées :

- Toutes les réformes sont faites avec des estimations de bénéfice économique pour l'assurance maladie très majorées et sans que les coûts de fonctionnement ne soient estimés et, lorsqu'ils le sont, ils sont toujours minorés. Des critères de jugement ne sont presque jamais mis en place. La plupart des décisions reposent sur des idées apparemment logiques, mais qui ne résistent pas à une réflexion pragmatique plus approfondie.
- Les réformes se heurtent toujours à l'opposition de groupes de pression qui défendent leurs intérêts apparents et immédiats au détriment de l'intérêt général ou qui se conduisent de façon peu responsable. L'exemple le plus caricatural est celui des oppositions qui se manifestent à tout projet de transformation de certains services hospitaliers, notamment de chirurgie et d'obstétrique bien que la qualité des soins y soit médiocre et que leur maintien coûte cher à l'assurance maladie [14].
- Les Autorités administratives indépendantes se sont multipliées en perdant de l'efficacité par rapport à des institutions préexistantes. C'est ainsi que l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) qui établissait avec une certaine efficacité des recommandations de prescriptions notamment médicamenteuses s'est transformée en Agence nationale d'accréditation et d'évaluation pour la santé (ANAES), puis en Haute autorité de santé (HAS) avec à chaque fois des tâches élargies, un personnel plus nombreux, une autonomie plus grande par rapport à l'Etat qui pourtant la finance<sup>8</sup> [15]. Or l'efficacité de ces agences est de plus en plus dérisoire comme on peut le constater en lisant les recommandations de la HAS pour les affections de longue durée.

En définitive, la prise en charge par l'assurance maladie de notre système de soins, sous l'influence de pressions altruistes mais aussi de laxisme, a peu à peu perdu de l'efficacité. Elle explique que le coût des soins et biens médicaux en France soit égal ou supérieur à 1 % du produit intérieur brut par rapport aux autres pays européens. Or ce 1 % représente environ 18 milliards, près du double du déficit observé en 2009 ou un peu plus que celui qui est estimé pour 2010.

Aujourd'hui, si nous voulons préserver les grands principes de notre système d'assurance maladie, « il appartient aux responsables politiques de ne pas

8. En 2005, le budget de la Haute autorité de santé était de 52 millions.

abuser les Français par des propos lénitifs qui ne peuvent que les conforter dans le refus de l'effort à accomplir et de les mettre en face de leurs responsabilités. » [16].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] MICHEL F.B. — L'humanisme médical. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2010, sous Presse.
- [2] CARLI P., GRAFFIN B., GISSEROT O., LANDAIS C., PARIS J.F. — Les non-maladies : un autre domaine de l'interniste. *Rev. Med. Int.*, 2008, 29, 122-8.
- [3] SMITH R. — In search of non-disease. *BMJ*. 2002, 324, 883-5.
- [4] MATTEI J.F. — Adapter notre système de santé à une nouvelle logique. *Le Figaro*, 1<sup>er</sup> septembre 2002.
- [5] PELLERIN D. — Médecine du XXI<sup>e</sup> siècle. Consumérisme ou humanisme ? *Bull. Acad. Sciences Lettres de Montpellier*, 2000, 31.
- [6] MORNEX R. — Examens paracliniques : arrêter l'inflation. *Presse Med.*, 1991, 20, 726-7.
- [7] Décret du 12 mai 1960.
- [8] Sondage effectué par l'Inspection générale de la Sécurité sociale en 1961.
- [9] LE LAY K., LAUNOIS R., CHEMAL N. — La tarification à l'activité (T2A) ou la recherche de l'efficience comme impératif déontologique à l'hôpital. *La lettre de l'infectiologue*, 2006, 21, 62-72.
- [10] HUGUIER M. — Au gré de la tarification hospitalière. *J Chir.*, 2008, 145, 421.
- [11] Rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale 2008.
- [12] MORNEX R. — Pour une stratégie des examens paracliniques. *Nouv. Presse Med.*, 1977, 6, 1725-8.
- [13] PELLET R. — Les relations entre l'assurance maladie et l'État. La loi HPST. *Presses de L'EHESP*, Paris 2009.
- [14] VALLANCIEN G. — L'évaluation de la sécurité, de la qualité et de la continuité des soins chirurgicaux dans les petits hôpitaux publics en France. Rapport à l'attention du Ministre de la santé et des solidarités. Avril 2006.
- [15] DENOIX DE SAINT-MARC R. — La décentralisation des responsabilités en matière de santé publique. *Bull Acad Natle Med.*, 2008, 1926, 1093-9.
- [16] BARRE R. — L'espoir d'un rebond français. *L'Express* 2006, 28 septembre, 68-70.



## INFORMATION

### La chirurgie cardiaque en Chine en 2010

MOTS-CLÉS : PROCÉDURES DE CHIRURGIE CARDIAQUE. CHINE

### *Cardiac surgery in China in 2010*

KEY-WORDS (Index medicus) : CARDIAC SURGICAL PROCEDURES. CHINA

Daniel LOISANCE \*

## RÉSUMÉ

*La chirurgie cardiaque ne s'est véritablement développée en Chine que dans les trente dernières années. Elle reste actuellement à un niveau très inférieur aux besoins, d'autant que la prévalence des divers facteurs de risque de la maladie artérielle est, dans le pays, considérable. Elle est caractérisée aujourd'hui par la juxtaposition de quelques très grands centres à forte activité et d'une multitude de petits centres dont l'activité très réduite se limite aux interventions les plus simples. Cette situation évolue rapidement avec l'émergence de nombreux nouveaux centres, publics et privés, notamment dans les provinces sous médicalisées de l'Ouest du pays, un effort de formation considérable, le développement rapide d'une recherche clinique active et de centres de recherche spécialisés dédiés à l'application chez l'homme de thérapies innovantes (thérapie cellulaire et thérapie génique). Le mode de gouvernance des hôpitaux est original, faisant une large place au corps médical. L'accès à la chirurgie cardiaque pose encore problème, du fait des modalités de la prise en charge des soins, mais le développement rapide de l'assurance médicale privée devrait à court terme modifier la situation. Les efforts actuellement en cours et l'élévation du niveau de vie devraient changer à très court terme le panorama de la chirurgie cardiaque et de la cardiologie interventionnelle.*

## SUMMARY

*In China, cardiac surgery has been developing fast over the past 30 years, but it still cannot meet the huge demand created by the high prevalence of risk factors for cardiovascular disease, such as hypertension, diabetes and smoking, and the high frequency of congenital cardiopathies. In China, cardiac surgery is available in about 600 centers, but fewer than 10 centers account for the bulk of operations. Most of these high-volume centers are located in*

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : daniel.loisance@wanadoo.fr  
Chirurgie cardiaque. Transplantation, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. — France  
Honorary professor. Beijing People University. Chine

*Tirés-à-part* : Professeur Daniel LOISANCE, même adresse.  
*Article reçu le 10 mars 2010, accepté le 29 mars 2010.*

*well-developed eastern cities, but cardiac surgery is growing at an extremely rapid pace in the western provinces too. Private structures are appearing alongside public and military hospitals. Huge efforts are being made to train medical staff and to develop basic and clinical research. The Chinese biomedical industry is also developing rapidly, providing local alternatives to imported products. Large university centers in major eastern cities are assisting the development of less experienced centers. The high cost of cardiac surgery remains an obstacle, but the improving economic situation and the expansion of insurance coverage is rapidly improving patient access to these treatments.*

La chirurgie cardiaque est née en Chine en 1944, avec pour la première fois la ligature d'un canal artériel. La première intervention sous circulation extracorporelle a été réalisée à Xi'An en 1956 par le Professeur Xu (photo 1). L'hôpital Fu Wai, aujourd'hui le plus grand centre de cardiologie et de chirurgie cardiaque en Chine, a été créé la même année, par la fusion de l'hôpital militaire « PLA Chest Hospital » et de l'hôpital universitaire « Pekin Union Hospital », et aussitôt placé sous le contrôle de l'Académie Chinoise des Sciences Médicales.



FIG. 1. — Le Professeur H.X.Su (second à gauche) a pratiqué la première intervention sous CEC (correction d'une communication inter-ventriculaire) en Chine à Xi'An en 1958, en compagnie en décembre 2009 de l'auteur et de l'actuel chef de service de chirurgie cardiaque, le Professeur Yi Dinghua, au Xijing Hospital de Xi'An (à droite).

Il faut attendre la fin de la révolution culturelle, au milieu des années 1970 et la mise en œuvre d'une politique très active de modernisation du pays et d'ouverture à



l'Occident (« opening up policy ») pour que se développent dans la plupart des grandes villes des centres importants de cardiologie et de chirurgie cardiaque. Ce développement a été aidé par les spécialistes de plusieurs pays dont les USA et la France et le retour au pays de spécialistes formés dans divers pays comme les USA, le Canada, l'Australie et la France. Aujourd'hui, la cardiologie et la chirurgie cardiaque sont en plein essor.

Le but de cette présentation est de préciser l'état actuel de la chirurgie cardiaque et ses perspectives de développement. Il repose sur les données d'un rapport sur la maladie cardiovasculaire récent [1] et les observations faites au cours des visites faites dans vingt-sept centres au cours de cinq dernières années, visites permettant conférences et démonstrations opératoires.

### **Quelques données statistiques d'intérêt**

La Chine est le troisième plus grand pays du monde après la Russie et le Canada. Elle est composée de vingt-deux provinces, cinq régions autonomes et quatre municipalités. Elle est peuplée de 1,328 milliard d'habitants. Quatre-vingt-douze pour cent de la population est d'origine Han, les huit pour cent restant étant constitués de cinquante-cinq minorités différentes. La croissance de la population a été considérablement ralentie (passant de 21 pour mille en 1990 à 12,4 pour mille en 2004) du fait de la politique de l'enfant unique établie en 1970.

La démographie présente en Chine une situation très atypique. Le ratio des naissances est inhabituel avec cent vingt-trois garçons pour cent filles en 2005. Il est probablement l'une des conséquences de la politique de l'enfant unique. Le souhait très marqué de naissances de garçons a conduit, malgré son interdiction, à la pratique de l'avortement sélectif. Ce ratio atypique risque de poser dans les quelques années à venir un problème tout à fait original, d'autant plus que la place des femmes dans la société a beaucoup évolué et se rapproche de celle observée dans les pays occidentaux.

La pyramide des âges est également atypique. La population se répartit de la manière suivante en 2000 : 23 % de la population a moins de 14 ans, 67 % entre 15 et 59, 10 % plus de 60 ans. Cette distribution va évoluer vers des chiffres préoccupants : la tranche d'âge 15-59 ans va baisser à 59 % à l'horizon 2035, 24 % de la population ayant à cette date plus de 65 ans. Ce vieillissement important de la population ne sera pas sans poser des problèmes de prise en charge des pathologies du grand âge et de la dépendance.

L'espérance de vie est significativement plus faible qu'en France : 72 ans pour les hommes (75 en France), 77 ans pour les femmes (84 en France). L'espérance de vie en bonne santé est nettement plus basse : 63 ans pour les hommes (65 en France), 69 ans pour les femmes contre 75 en France.

Le tissu hospitalier est dense et composé d'hôpitaux aux missions différentes : il existe 13 120 hôpitaux généraux incluant des services spécialisés, 3 022 hôpitaux

spécialisés, 2 738 hôpitaux de district et 40 791 dispensaires. Le nombre de médecins est très inférieur à ce que l'on voit dans les pays occidentaux : 1,55 par 1 000 habitants (contre 3,4 en France).

La population chinoise devient moins pauvre : en 2000, 50 % de la population a un revenu annuel inférieur à 25 000 rmb (soit 2 500 euros environ). Ce chiffre baissera à moins de 15 % en 2015. A cette date, 60 % de la population aura un revenu annuel compris entre 25 000 (2 500 euros) et 100 000 rmb (10 000 euros) et sera considérée comme aisée (possibilité de s'offrir une voiture, de prendre des vacances et de voyager dans le pays ...). L'enrichissement d'une partie de la population a des conséquences à l'intérieur du pays avec une augmentation importante de la consommation de biens comme les voitures, les voyages d'agrément, et à l'extérieur du pays : dans le seul mois de janvier 2010, à l'occasion du Nouvel An chinois, 1,7 millions de chinois ont transité à l'aéroport de Bangkok ce qui représente une augmentation de plus de 50 % du trafic normal. Il est par ailleurs admis qu'au-delà d'un revenu de 25 000 rmb, la population peut engager des frais de santé.

Les dépenses globales de santé sont actuellement très inférieures à ce que l'on voit dans les pays occidentaux : elles représentent 4,67 % du PIB (contre 11,2 % en France), ce qui représente une dépense de 93 euros par habitants (contre 3819 en France). Les commandes de médicaments sont un autre indicateur de la faible consommation médicale : 10 us dollars par habitants (contre 900 aux USA). 59 % des dépenses de santé sont couvertes par le privé (les malades) contre moins de 20 % en France. Ce chiffre explique le fort taux d'épargne (dit épargne de sécurité) observé dans le pays. La part de la contribution du gouvernement central aux dépenses de santé est inférieure à 1 % du PIB. L'essentiel de la contribution de l'état provient en fait des provinces. Il n'existe pas de données chiffrées disponibles pour apprécier l'importance de la médecine traditionnelle chinoise, mais il semble bien que celle-ci soit très active, notamment dans les régions rurales.

Le plan récent de « couverture sociale » prévoit qu'en 2015, 90 % de la population bénéficiera d'une prise en charge des frais de soins de base. Cette mesure prise en 2009 en pleine période de réduction de la croissance économique a eu, en outre, pour but essentiel d'essayer de réduire le taux d'épargne de sécurité des ménages tout à fait inhabituel et de favoriser la consommation générale. Ce plan a été mis en place très rapidement : dès la fin juin 2009, 337 millions de résidents urbains sont déjà inclus dans un programme de couverture sociale minimale, ainsi que 830 millions de ruraux. L'intérêt de cette mesure est évident dès le début de 2010 et permet d'observer une forte reprise des dépenses sur le marché intérieur, compensant d'autant la réduction des recettes liées au commerce international.

### **La pathologie cardiovasculaire en Chine**

La Chine est confrontée à une forte endémie de maladie cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le pays, avant le cancer, et ce aussi bien chez les hommes que les femmes. Il existe, comme

dans pratiquement tous les autres domaines, une forte disparité de l'incidence de la maladie selon les provinces, selon que l'habitat soit urbain ou rural, selon les origines raciales. Des statistiques très précises sont, depuis 2005, disponibles qui permettent de connaître le détail de ce qui est considéré aujourd'hui comme l'un des enjeux de santé publique les plus importants dans le pays.

*Les chiffres sont impressionnants*

- 230 millions de malades présentant un problème ischémique myocardique avec 2,967 millions de nouveaux infarctus du myocarde par an et deux millions de nouveaux accidents vasculaire cérébral par an
- 2,275 millions de malades présentant une maladie rhumatismale
- 1,8 millions de cardiopathies congénitales
- 500 000 nouveaux cas d'insuffisance cardiaque par an, dûs dans 46 % des cas à la maladie ischémique, dans 19 % au rhumatisme.

Cette forte incidence de la pathologie cardio vasculaire s'intègre dans le cadre de facteurs de risque importants : la prévalence de l'HTA est importante, plus de deux cent millions de patients, soit 18 % de la population générale, et en forte croissance (+31 % depuis 1991). Elle est plus marquée dans les zones urbaines que dans les campagnes. L'hyperlipémie est fréquente (200 millions de sujets concernés) de même que le tabagisme (plus de trois cent millions de fumeurs actifs et plus de 540 millions de fumeurs passifs, avec une prévalence moyenne de 36 %, dominante chez les hommes (66 %), très faible chez les femmes (6 %). L'obésité est un vrai problème avec plus de 240 millions de sujets en surpoids. La sédentarité est très fréquente avec plus de 66 % de la population n'exerçant aucune activité physique régulière. Il semble que la fréquence de facteurs de risque non contrôlés soit en augmentation, beaucoup liée au changement dans les comportements alimentaires et au développement dans la plupart des villes, même les villes de petite taille, de la restauration rapide.

La prise de conscience de l'importance des ces facteurs de risque est récente. Les premières campagnes de prévention ont commencé récemment mettant en particulier l'accent sur la lutte contre le tabagisme.

### **La chirurgie cardiaque et la cardiologie en Chine**

Pour répondre à cette demande, les centres de chirurgie cardiaque se sont multipliés : il y a aujourd'hui près de 600 centres qui pratiquent la chirurgie cardiaque : un total de 130 064 interventions a été réalisé en 2007. Ceci correspond cependant à moins de 2 % de la demande. La croissance annuelle de l'activité de chirurgie cardiaque, en décroissance ou en plateau dans les pays occidentaux, est importante (+18 % par an pour l'ensemble du pays, très supérieure à 25 % dans les provinces occidentales).

Ces chiffres masquent une autre réalité : le caractère très hétérogène de l'activité dans les divers centres. En effet, seulement seize centres ont une activité supérieure à

mille cas de circulation extra corporelle (CEC) par an. Seuls cinq d'entre eux font plus de deux mille CEC par an : ces centres sont alors extrêmement actifs comme Fu Wai (plus de 9000 cas en 2009) et Anzhen (environ 8000) à Pékin. Dans ces grands centres, l'activité s'intéresse à tous les domaines de la chirurgie : essentiellement la chirurgie des cardiopathies congénitales, puis à parts égales, la chirurgie valvulaire et la chirurgie des artères coronaires. La très grande majorité des centres a une activité inférieure à cent interventions majeures par an et dans ce cas, il s'agit presque exclusivement de réparation de cardiopathies congénitales simples. La très grande majorité des centres utilise du matériel importé, l'industrie biomédicale chinoise n'assurant, à ce jour, qu'une part infime de la consommation de circuits de CEC, de prothèses valvulaires et vasculaires.

Ce qui frappe le plus dans le pays est le caractère très inhomogène de la distribution des centres dans le pays : la très grande majorité des centres sont situés dans les grandes villes des provinces de l'est. Dans l'immense Région Ouest, quatre centres seulement ont une activité soutenue, supérieure à 1 000 cas par an (Xi'An, Lanzhou, Chengdu et Urumqi).

La cardiologie interventionnelle se développe également très rapidement : 25 000 cas en 2000, 112 680 en 2007. Cette cardiologie interventionnelle s'intéresse presque exclusivement aux lésions coronaires et le taux de croissance est considérable (plus de 25 % par an). Le nombre de patients coronariens désormais traité par des techniques de cathétérisme interventionnel dépasse celui des patients traités chirurgicalement. Nous assistons à un essor très rapide et spectaculaire dans l'industrie qui sous-tend l'activité de cathétérisme : Lepu est un grand fabricant de matériel utilisé en cardiologie interventionnelle et de stents. Les techniques modernes de rythmologie interventionnelle se développent également très rapidement : mise en place de pacemakers (4 000 en 1995, 20 000 en 2005), de défibrillateurs (50 en 2000, 200 en 2002) ou recours aux techniques d'ablation dans les fibrillations auriculaires.

### **L'évolution actuelle**

Plusieurs commentaires sur la situation actuelle et l'avenir proche de la chirurgie cardiaque en Chine peuvent être faits. L'évolution actuelle de la chirurgie cardiaque est marquée par une **forte croissance globale**, des efforts importants pour améliorer le fonctionnement des services dans les villes actuellement dépourvues de compétences, une formation très active de ces centres récemment ouverts par les centres à forte activité surtout dans le domaine de la réparation des cardiopathies congénitales, le développement d'une industrie biomédicale adaptée et un effort de recherche important.

*Dans les grandes villes* et notamment dans celles des provinces de l'Est, un programme de construction de structures modernes a été entrepris au cours des dix dernières années, programmes financés par les hôpitaux eux-mêmes, par les gouvernements des provinces, par l'organisation de la santé militaire. Dans les provinces de l'Ouest actuellement sous équipées, plusieurs centres importants ont ainsi été ouverts très récemment. Ils sont de très grande taille, plus de deux cents lits étant

réservés à la chirurgie cardiaque. Ils sont parfaitement équipés (CT scan et RMN). Des expériences originales ont été mises en place dans les immenses provinces de l'ouest : le développement de la télé-médecine y est spectaculaire, avec plusieurs centaines de consultations par internet par jour.

Le fait récent le plus marquant est le développement de centres privés. Bénéficiant d'investissements provenant de Taiwan ou de Chine même, ces centres se développent d'autant plus facilement que le plan national d'amélioration de l'offre de soins décidé il y a peu de temps, développé devant notre Compagnie en juin 2009, par monsieur le Ministre de la Santé de Chine, le Professeur Chen, exclut la chirurgie spécialisée, des efforts faits par le gouvernement central et le gouvernement des provinces. Ces nouveaux centres privés sont de deux types : des centres de petite taille (moins de cent lits) dont la pérennité n'est pas garantie ; des centres importants (de près de mille lits). Actuellement seul un centre privé (Asia Clinic à Wuhan) a une activité dépassant les mille interventions majeures par an. Un centre très important intégré dans un complexe ville hôpital, couvrant toute la gamme des soins, de l'urgence à la prise en charge prolongée des patients dépendants, est sur le point d'ouvrir dans la grande banlieue de Pékin. Dans ces centres privés, la totalité du personnel est salariée de l'hôpital privé, recevant un salaire mensuel et un intéressement par des primes calculées sur le niveau d'activité du service.

**Réduire les inégalités** à l'accès à la chirurgie cardiaque, l'une des priorités des autorités, comprend un effort considérable dans la formation. Les grands centres, à forte activité, ont une action essentielle dans la formation des chirurgiens qui seront affectés dans ces nouveaux centres. Comme le souligne le Professeur Hu, responsable de Fu Wai, quand il s'agit de construire l'avenir, il convient de suivre le proverbe chinois ancien : « To plan for a year, plant rice. To plan for a decade, plant acorns. To plan for a century, teach men ». La formation est également complétée par le retour au pays de chirurgiens en poste dans les pays occidentaux. L'industrie biomédicale chinoise et internationale joue, en chirurgie cardiovasculaire, un grand rôle dans la formation des médecins et des chirurgiens avec l'octroi de bourses d'études à l'étranger et d'aides à la participation aux grands congrès internationaux, avec l'organisation de séminaires sur des sujets ponctuels et de visites de spécialistes étrangers assurant enseignement théorique et démonstrations pratiques.

**La recherche dans le domaine de la cardiologie** et de la chirurgie cardiaque est très active. Elle comporte une recherche clinique désormais active, dans les centres les plus actifs : l'originalité de cette recherche clinique est de porter sur des cohortes de patients particulièrement importantes. Quelques études rétrospectives sur des cohortes de malades considérables (20 à 40 000 patients) ont été publiées très récemment dans la littérature internationale à comité de lecture. Les nombres inclus dans ces études donnent une perspective différente de celle ressortant des études occidentales plus réduites. La contribution de centres de chirurgie cardiaque chinois dans les congrès internationaux et aux revues scientifiques internationales notamment dans le domaine de la cardio-chirurgie pédiatrique a considérablement augmenté au cours des quatre dernières années. Cette évolution récente tient au fait que

les grands centres se sont dotés de techniciens de recherche clinique compétents, tant dans la collection des données que de leur traitement statistique.

La recherche fondamentale se développe également très rapidement avec de très gros centres, dans des domaines très précis, comme le génie génétique et la thérapie cellulaire. De véritables instituts de recherche dotés des outils les plus modernes de la recherche, d'animaleries modernes sont apparus au cours des cinq dernières années, comme à Urumqi, focalisés sur des sujets porteurs, comme les applications en cardiologie de la thérapie cellulaire.

La recherche instrumentale se développe rapidement avec l'apparition de nombreuses sociétés privées performantes dans le domaine des stents (Lepu), des prothèses vasculaires et des prothèses valvulaires. Ces sociétés travaillent bien souvent en partenariat étroit avec les centres de recherche universitaire, civils et militaires. Longtemps considérées comme médiocres, les prothèses domestiques sont désormais fabriquées selon des normes occidentales et les études cliniques en cours montrent des résultats comparables à ceux obtenus avec les dispositifs implantables fabriqués en occident. Ces sociétés sont actives même dans des secteurs très avancés comme celui des prothèses valvulaires implantables par cathétérisme : il existe au moins trois programmes actifs dans ce domaine très précis qui devraient aboutir dans les quelques années à des implantations cliniques.

*Les centres de chirurgie cardiaque* s'intéressent actuellement essentiellement à la prise en charge des **cardiopathies congénitales, de la maladie ischémique et des cardiopathies valvulaires**. Dans ces deux derniers domaines, le recours aux techniques récentes popularisées en Occident reste exceptionnel : le taux d'utilisation des prothèses biologique est faible (moins de 15 %), le nombre de réparations mitrales est très réduit, le nombre de pontages coronaires à cœur battant reste très inférieur à ce qui est vu en occident.

La situation dans le domaine de la chirurgie des cardiopathies congénitales est également critique : seules les réparations simples sont réalisées dans la majeure partie des centres. Par contre, dans les centres à haut niveau d'activité, les interventions les plus complexes sont de plus en plus souvent réalisées tandis que le nombre de procédures non chirurgicales par cathétérisme interventionnel augmente très rapidement. La mise au niveau occidental des centres les moins performants est aidée par les centres les plus actifs, le détachement pour des périodes de temps limité de spécialistes, l'organisation de très nombreux séminaires de formation et l'organisation avec l'aide de l'industrie biomédicale de visites sur site de spécialistes internationaux.

L'activité de **transplantations cardiaque** est très réduite (139 en 2007) et ne tend pas à augmenter de façon significative. Les résultats de la transplantation cardiaque dans les quelques centres qui la réalisent (moins de cinq) sont malgré les nombres de patients réduits, spectaculaires par leur qualité : de l'ordre de 90 % de succès à un an. Cette activité de transplantation est limitée par la difficulté que connaît le prélèvement d'organes et par la solvabilité des malades. Le nombre de donneurs potentiels

issus de la traumatologie routière est toutefois tout à fait considérable (15 000 décès sur les routes en 2007) mais leur accueil dans les services d'urgence et leur prise en charge n'est véritablement organisé que dans quelques très rares grands hôpitaux. Le don d'organe est par ailleurs culturellement peu accepté par la population.

Des efforts importants sont faits depuis 2007, à l'instigation du Ministère de la Santé, dans l'information au sujet du don d'organes, l'organisation du prélèvement et la répartition des organes. La Red Cross Society of China est au centre du dispositif. L'objectif est de réduire la différence considérable entre le nombre de malades attendant une greffe (2 millions, tout organe confondu) et le nombre de transplantations effectivement réalisées (20 000 en 2007). L'une des premières mesures prises a été l'interdiction de la vente des organes, l'établissement de règles strictes dans la pratique du prélèvement d'organes et de la transplantation, l'interdiction de la réalisation de greffes sur des étrangers non résidents. Les efforts pour le recensement de citoyens se déclarant de leur vivant volontaires pour le prélèvement d'organe après une mort cérébrale sont déjà visibles : 100 000 mille personnes ont été enregistrées en 2007 dans les 877 centres créés à cet effet. Les centres désireux de développer une activité de transplantation doivent recevoir un agrément (81 centres ont été agréés en 2007). La liste des malades en attente sera rendue publique [2]. Ces mesures sont encore trop récentes pour avoir un impact significatif en transplantation cardiaque.

On aurait pu s'attendre à ce que la pénurie d'organes considérable et les problèmes liés au prélèvement s'accompagnent d'un développement important des techniques chirurgicales alternatives à la greffe comme l'assistance circulatoire. Il n'en est rien et malgré un intérêt réel porté par les centres chirurgicaux sur ces techniques, le nombre de telles interventions reste anecdotique (moins de cinq par an). Le coût élevé de ces dispositifs d'assistance, tous importés (de l'ordre de 80 000 euros) et la solvabilité réduite des patients concernés expliquent très vraisemblablement cette situation.

**La gouvernance hospitalière** est pour un français tout à fait originale. Elle fait une part très large au médecin. Le président de l'hôpital est le plus souvent un médecin. Cette responsabilité d'administration générale de l'hôpital est naturelle dans le cursus d'un chef de service. Les circuits décisionnels sont très courts permettant des investissements rapides et le recrutement de médecins spécialistes dans des délais très courts. Ce mode de gouvernance assure une très grande adaptabilité aux modifications des besoins locaux. À titre d'exemple, la décision de développer une nouvelle activité s'accompagne immédiatement de l'acquisition des équipements, du recrutement des personnels compétents et le démarrage effectif de l'activité dans un délai inférieur à trois mois.

La motivation des personnels médicaux et non médicaux est fortement stimulée par le mode de rémunération. La part fixe du salaire est réduite tandis que la part variable indexée sur l'activité de l'ensemble du service ou de l'hôpital peut être beaucoup plus importante. Ceci facilite le développement d'un « esprit de service » que l'on n'est plus habitué à voir dans les pays occidentaux, en France en particulier.

*L'un des freins importants au développement de la chirurgie cardiaque* reste la prise en charge des frais. Le coût moyen d'une intervention sous CEC est de l'ordre de 6 000 euros, significativement moins que celui observé dans les pays occidentaux (10 à 15 000 euros). Actuellement, dans la très grande majorité des cas, la totalité des frais est supportée par le patient, sa famille ou ses proches. Les décisions médicales (indications opératoires, choix du type de valve par exemple) sont dictées essentiellement par le problème du financement. Ceci explique que l'essentiel de la patientèle soit actuellement d'origine urbaine.

Une couverture de base est actuellement mise en place à la fois par le gouvernement central et celui des provinces, qui assure la couverture des risques courants et faibles. Quatre vingt dix pour cent de la population bénéficiera de cette couverture à l'horizon 2012. Cependant, cette couverture de base exclut la prise en charge des soins coûteux, notamment de la chirurgie cardiaque. L'accès à la chirurgie cardiaque des populations rurales est ainsi rendu extrêmement difficile. Dans les villes par contre, la population a un accès plus facile à la couverture complémentaire : celle-ci est financée à la fois par le salarié et l'employeur, et peut assurer jusqu'à 70 % des frais d'hospitalisation. Il est clairement dit que cette couverture ne peut être totale, la part laissée à la population assurant une auto limitation de la demande. L'élévation rapide du niveau de vie explique que l'on peut s'attendre à une forte augmentation de l'activité, dépassant les 18 % de croissance annuelle actuellement observés.

Quelques chiffres témoignent de la rapidité de l'évolution du niveau de vie de la population chinoise : pour la première fois, en 2009, la richesse produite par les habitants de Pékin (PIB) a dépassé les 10 000 dollars par an, rejoignant ainsi la population des deux grandes métropoles de l'Est, Guanzhou et Shanghai. Cette évolution explique en grande partie la localisation dans les grandes villes de l'Est du pays des investissements privés. Par ailleurs, les projections de croissance du niveau de vie moyen montrent que en 2015, 60 % de la population aura un revenu annuel compris entre 2 500 et 10 000 euros. Ceci ne sera pas sans avoir des conséquences importantes sur la consommation médicale et notamment l'accès à la chirurgie cardiaque.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] Report on cardiovascular diseases in China. Hu Shengshou et Kong Lingzhi éditeurs. National Center of Cardiovascular Diseases. Beijing 2009.
- [2] Organ transplant system will save lives. Shan Juan. China Daily 4 juin 09. Chinadaily.com.cn.



## COMMUNIQUÉ

### **Expositions aux rayons ultraviolets artificiels : leur danger n'est toujours pas suffisamment pris en compte**

Jean CIVATTE \* et Jacques BAZEX \*

La fréquence du recours aux cabines de bronzage conduit à rappeler le danger des expositions aux rayons ultraviolets artificiels : il s'avère en effet que l'actuelle réglementation, en principe destinée à éviter les trop fréquentes conséquences désastreuses pour la santé de ces expositions, non seulement n'a pas été suivie des résultats attendus, mais a manifestement donné lieu à des interprétations erronées faisant croire à l'innocuité de ces irradiations. Le message apporté par le décret du 30 mai 1997 [1] n'a pas été suffisamment compris en ce qui concerne les indiscutables risques que font courir ces irradiations aux personnes qui s'y soumettent dans un but uniquement esthétique ou qui croient, à tort, prévenir ainsi des dommages cutanés ultérieurs : la cause en est que ces risques (vieillissement accéléré de la peau et surtout cancers cutanés, en particulier mélanomes), depuis longtemps démontrés [3-6] et encore récemment soulignés [7], qui sont cumulatifs, ne se manifestent que des années plus tard et de façon seulement progressive. Il est également utile de rappeler qu'une telle pratique, qui peut entraîner un phénomène d'addiction [8], n'est d'aucun bénéfice pour la santé, puisque la quantité de rayonnement nécessaire à un bon équilibre physiologique est, de façon générale, très suffisamment assurée par les expositions à la lumière solaire naturelle.

De fait, malgré la réglementation actuelle, le nombre des centres de bronzage et de ceux qui les fréquentent ne cesse d'augmenter. De plus, il est évident que, dans leurs messages publicitaires et leur pratique, les professionnels concernés n'hésitent pas à s'opposer aux décisions des pouvoirs publics ainsi qu'aux avis scientifiques destinés à informer leur public des risques encourus.

L'Académie nationale de médecine rappelle les dangers du recours aux irradiations par rayons ultraviolets artificiels et, en particulier, de l'utilisation des cabines de bronzage [2, 8]. Elle déplore que, par une rédaction qui ne précise pas suffisamment le caractère potentiellement dangereux de ces rayons pour la peau, la réglementation actuelle laisse croire que cette activité est anodine

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jacques-andre.bazex@wanadoo.fr

alors que, pour les médecins en particulier oncologues, elle reste toujours hautement agressive. Regrettant de ne pas avoir la possibilité d'interdire totalement une telle pratique et refusant de la cautionner en recommandant l'institution décidée par certains pays d'une taxe spéciale sur cette activité, elle déconseille formellement de telles irradiations et, rappelant leur totale interdiction aux mineurs, elle émet les deux recommandations suivantes :

- la publicité doit être strictement interdite ;
- les messages d'information concernant les risques indiscutables encourus par les utilisateurs doivent être bien précisés : la nocivité de ces irradiations, auxquelles se surajoutera celle des expositions solaires ultérieures et qui se manifesteront plusieurs années après les expositions par un vieillissement accéléré de la peau et surtout par l'apparition de cancers cutanés, doit obligatoirement être portée à la connaissance des usagers éventuels ; en particulier, la mention de ces risques doit figurer sur des affiches suffisamment lisibles apposées de façon parfaitement visible, non seulement sur les lampes mises à la disposition du public, mais surtout dans les cabines de bronzage, ceci à l'instar de la réglementation en vigueur sur la consommation de tabac et de boissons alcooliques.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] Décret 97-617 du 30 mai 1997.
- [2] CIVATTE J., BAZEX J. — Rapport. La prévention des effets nocifs des rayons ultraviolets. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1997, 181, n° 9, 1825-1850.
- [3] Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. IARC working group report, vol. 1, 64 p., 27-29 juin 2005.
- [4] Recent tanning bed use. A risk factor for melanoma. *Arch. Dermatol.*, 2006, 142 : 485-488  
The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers : a systematic review. *Int. J. Cancer*, 2006, 120, 1116-1122.
- [5] Rappel sur le rayonnement solaire UV et le rayonnement UV artificiel. Centre International de Recherche sur le Cancer. *Communiqué de presse n° 178* (1<sup>er</sup> juin 2007).
- [6] Ireland sees 75 % rise in melanoma in women under 50. *Cancer Research UK News & Resources News archives* (13 mai 2009).
- [7] MOSHER CE., DANOFF-BURG. — Addiction to indoor tanning. *Arch. Dermatol.*, 2010, 146, 412-417.
- [8] CIVATTE J., BAZEX J. — Communiqué. A propos de l'utilisation des cabines à bronzer. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2009, 193, n° 5, 1195-1196

## **COMMUNIQUÉ**

*Au nom d'un groupe de travail \**

### **Le conflit d'intérêt**

MOTS-CLÉS : Conflit d'intérêt

Pierre JOLY \*\*

Dans une période où les différends sont gérés par des confrontations émotionnelles et des procès d'intention, l'Académie se doit d'éviter que son impartialité puisse être mise en doute lors de la désignation, comme porte-parole, d'un de ses membres. Dans ce but, un groupe de travail s'est vu confier pour objectif la prévention de tout conflit d'intérêt lors des prises de position officielles de l'Académie nationale de médecine.

Les membres de l'Académie, parce qu'ils se distinguent dans leur propre domaine d'enseignement, d'exercice et de recherche, sont appelés à intervenir à titre de conseil ou d'expert. Si le conseil a pour tâche de mener son mandataire au succès, l'expert a pour devoir de se prononcer en toute indépendance et avec une parfaite impartialité. C'est en tant qu'expert qu'un membre de notre Compagnie peut être amené à engager la responsabilité de l'Académie.

En raison de la compétence qui leur est reconnue, les membres de l'Académie sont sollicités par de multiples instances, publiques et privées, ce qui les expose au risque de conflit d'intérêt. Dans les disciplines où le nombre des experts est faible, les spécialistes sont fréquemment appelés, donc plus exposés à ce risque. Le groupe de travail n'a pris en considération que les interventions des membres désignés comme porte-parole de l'Académie et intervenant comme tel. Ce faisant, il met en garde les confrères contactés à titre personnel qui sont tenus d'éviter que leurs propos soient interprétés comme une prise de position engageant l'Académie.

---

\* Constitué de : Pierre BÉGUÉ, Guy BLAUDIN DE THÉ, Yves CHAPUIS, Christian CHATELAIN, Daniel COUTURIER, Gérard DUBOIS, Jean-Jacques HAUW, Jacques HUREAU, Pierre JOLY, Jean-Yves LE GALL, Yves LOGEAS, Gérard MILHAUD, André-Laurent PARODI, Patrice QUENEAU, Claude SUREAU, Jean-Paul TILLEMENT, Maurice TUBIANA.

\*\* Vice-président de l'Académie nationale de médecine

Dans la mesure où l'Académie est appelée à désigner, parmi ses membres, un expert comme porte-parole sur un thème défini, le groupe de travail propose que le choix se fasse sur une liste établie par les Commissions spécialisées. Les membres titulaires ou correspondants qui accepteraient d'intervenir comme experts de l'Académie, dans le domaine de leurs compétences, présenteraient un exposé détaillé de leur expérience et de leurs activités antérieures en tant qu'expert et feraient état des sources possibles d'un conflit d'intérêt. En précisant leurs disponibilités, ils communiqueraient au secrétariat de l'Académie leurs adresses durant les périodes de vacances.

La désignation d'un porte-parole peut, dans des circonstances exceptionnelles, relever d'une décision urgente. Tout en rappelant que l'Académie se veut être d'abord une instance de réflexion, le groupe de travail a admis cette nécessité. Dans la mesure où l'interrogation porterait sur un thème sur lequel l'Académie a déjà pris position, le Président et le Secrétaire de la Commission compétente devraient être alertés. En toute hypothèse, dans cette situation d'urgence qui doit rester une exception, le Secrétaire perpétuel qui a en charge la permanence de la vie de l'Académie sera appelé à choisir un expert dans la liste établie par les Commissions avec l'accord du Président de la Commission de la Communication. En cas de moindre urgence, de l'ordre de 24 heures, c'est l'accord des membres du Bureau qui sera sollicité. En cas de demande « normale », n'exigeant pas une réponse urgente, c'est l'avis du Conseil d'Administration qui s'imposera. En toute hypothèse, cette dernière instance aura à connaître de la désignation d'un porte-parole : justification du choix de la personne, définition de la mission confiée à l'expert en précisant sa limitation dans le temps, exclusion de tout risque d'un conflit d'intérêt.

Le mode de désignation du l'expert ayant été ainsi précisé, le groupe de travail a établi la charte de déontologie du porte-parole de l'Académie :

Le membre de l'Académie nationale de médecine désigné en tant qu'expert pour représenter l'Académie a pour justification première sa compétence. Il est tenu à faire preuve d'objectivité et d'impartialité, faisant abstraction de toute opinion préconçue ou appréciation subjective. Il s'attache à dire le vrai, le possiblement vrai et le certainement faux, dans l'état actuel de la science.

La mission d'étude ou d'information qui lui est impartie obéit à la procédure définie par le Conseil d'Administration de l'Académie et approuvée par l'Assemblée générale.

Il remplit personnellement cette mission, s'adjoignant éventuellement, sous sa propre responsabilité, des co-experts.

L'expert doit pouvoir faire état de son indépendance, à l'écart de toute pression ou influence, de quelque nature. Il peut au regard de la question posée être conduit à une « déclaration publique d'intérêts » si sa position personnelle est susceptible d'ouvrir un conflit d'intérêt ou un procès d'intention.

L'expert est tenu à un devoir de réserve, faisant preuve de modération dans ses propos et s'abstenant de toute prise de position publique susceptible de porter préjudice au renom de l'Académie nationale de médecine. Cette directive a une particulière importance quand l'expert est appelé à faire face, seul, aux interrogations du public sur un point d'actualité.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 8 juin 2010, a adopté le texte de ce communiqué avec quatre voix contre et onze abstentions.*



## COMMUNIQUÉ

### Sur les eaux de distribution publique

MOTS-CLÉS : EAUX/COMPOSITION CHIMIQUE. ALIMENTATION EN EAU. ALUMINIUM. NITRATES. PESTICIDES. RADON. RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS.

Claude BOUDÈNE \*

L'ANM est préoccupée par des présentations par les media portant sur les qualités de l'eau de consommation publique distribuée en France qui lui paraissent ne pas reposer sur des données scientifiques appropriées.

Elle rappelle à quel point l'assainissement des eaux usées et la distribution d'une eau potable constituent des fondamentaux de la protection de la santé publique, et qu'à ce titre, la France, qui est considérée comme l'un des pays où la qualité de l'eau potable est parmi les plus saines et les mieux contrôlées, a su se doter de moyens techniques et de contrôle valables pour maintenir cette qualité.

L'ANM rappelle également que des situations ponctuelles de non-conformité ne doivent pas faire l'objet d'une **généralisation médiatique abusive**, ni de corrélations hâtives quant à leur impact sanitaire alors que ce dernier fait systématiquement l'objet d'une évaluation, au cas par cas, par les autorités sanitaires compétentes.

L'ANM tient, par ailleurs, à apporter quelques précisions sur certaines données scientifiques mises en cause au cours de cette émission :

- Il n'y a pas de danger reconnu d'une contamination potentielle par l'**aluminium**, et ce, quelle que soit son origine, *a fortiori* si la référence de qualité de 200 µg/L est respectée ; cette limite n'est pas justifiée par des considérations sanitaires. Dans tous les cas, l'exposition de l'homme à l'aluminium par l'alimentation est très supérieure à celle par l'eau de distribution puisque, d'après l'AFSSA cette dernière ne représenterait que moins de 10 % de la quantité totale absorbée. Enfin, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de lien entre cette absorption d'aluminium et la maladie d'Alzheimer.
- En ce qui concerne le radon, sa référence de qualité est de 0,1 mSv/an. Cette limite ne peut être qu'exceptionnellement atteinte et ceci dans des

\* Membre de l'Académie nationale de médecine.

lieux géographiques où l'exposition naturelle au **radon** de l'air, d'origine domestique, est considérablement plus élevée. La lutte contre l'exposition au radon ne bénéficie de ce fait que très marginalement d'un contrôle des eaux de distribution.

- D'après l'AFSSA, aucune étude épidémiologique n'a pu établir jusqu'à ce jour de risque attribuable à l'exposition à quelques dixièmes de microgrammes de **pesticides** par litre d'eau. Cependant, un effort de qualité de la part des exploitants est indispensable, les effets à long terme d'une exposition même minime restant mal connus dans l'attente d'une réévaluation de la toxicité de certains d'entre eux.
- La teneur en **ion nitrate** de l'eau du robinet ne dépasse qu'exceptionnellement la valeur guide de 50 mg/L actuellement proposée par l'OMS. Cette limite ne correspond pas à une limite sanitaire comme l'a appelée l'AFSSA. En tout cas, il n'y a aucune raison d'évoquer l'« asphyxie du poumon », même pour des concentrations proches de 50 mg/L. L'eau est dans ce domaine plus facile à contrôler que l'alimentation qui demeure, et de loin, la source principale de nitrates pour l'homme.
- La recherche de **résidus médicamenteux** dans l'eau du robinet fait actuellement l'objet d'investigations dans le cadre d'un plan national dont, seuls, les résultats permettront de répondre à cette nouvelle problématique.

En conclusion, notre pays conduit en toute clarté, avec sagesse, compétence et fermeté des actions de recherche, de gestion et de contrôle pour distribuer une eau de qualité à nos concitoyens. Des situations ponctuelles ne doivent pas faire l'objet d'une généralisation abusive susceptible d'induire une peur irrationnelle. Cependant l'Académie est consciente de la nécessité d'adapter les traitements et les contrôles aux nouvelles conditions de notre environnement.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 29 juin 2010, a adopté le texte de ce communiqué moins deux abstentions.*



## CHRONIQUE HISTORIQUE

# Historique de l'assurance maladie de sa création à nos jours

MOTS-CLÉS : ASSURANCE MALADIE/HISTOIRE

## *History of the French healthcare insurance system*

KEY-WORDS (Index medicus) : INSURANCE, HEALTH/HISTORY

Gérard MILHAUD \* et Michel LAGRAVE \*\*

### RÉSUMÉ

*Alors que l'Assurance maladie traversait la crise la plus grave de son histoire tant dans son organisation que dans son financement le Conseil d'administration de l'Académie nationale de médecine a décidé de créer le groupe de travail sur l'avenir de l'assurance maladie dans sa séance du 26 mai 2003. Les membres du groupe de travail ont jeté un regard neuf sur l'assurance maladie en introduisant dans notre système de soins la dimension de la contrainte économique. Les soins et les besoins de santé remboursés par l'assurance maladie sont perçus par l'assuré social et le médecin, ordonnateur primaire des dépenses, comme gratuits. L'Académie a été la première instance qui se soit penchée sur l'origine du déficit des comptes de l'assurance maladie largement creusé par les prélèvements de l'Etat. En 2008 la Commission « assurance maladie » a été créée. Les déficits se sont accumulés creusant la dette, qui explose actuellement : les Français s'inquiètent enfin. En 2010 la sécurité sociale a un déficit prévu de 30,5 milliards d'euros dont 14,5 milliards pour l'assurance maladie dont les dépenses augmentent de 5 milliards par année. Le Président de la République a annoncé la création d'un groupe de travail sur le pilotage des dépenses de l'assurance maladie. La commission assurance maladie est convaincue qu'une réforme peut être réalisée en conservant les grands principes de notre système actuel : humanisme, liberté, responsabilité et solidarité. Ainsi sera préservé le caractère humaniste de la médecine française sur lequel l'Académie Nationale de Médecine a insisté à plusieurs reprises.*

### SUMMARY

*At a time when the French healthcare system was going through its most serious crisis, in terms of both organisation and funding, the board of governors of the National Academy of*

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : g.milhaud@chusa.jussieu.fr

\*\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Gérard MILHAUD, même adresse.

*Medicine decided, at its meeting of May 26, 2003, to set up a workgroup on the future of the health insurance system. The workgroup revisited the concept of health insurance, taking economic constraints into account. Medical care covered by the national health insurance system is considered as “ free ” by both national insurance contributors (patients) and doctors, who are the primary “ spenders ”. The Academy was the first organization to examine the reasons for the budget deficit, which is largely due to State with nothings. In 2008, the Academy created a healthcare insurance committee. Deficits piled up, amplifying the debt, which eventually may spiral out of control. The French population finally became concerned at the situation. In 2010, France’s social security budget deficit will reach some 30.5 billion euros, including 14.5 billion for healthcare insurance alone, a figure which is increasing by 5 billion euros each year. The French President recently announced the creation of a workgroup to examine healthcare expenditure. The Academy’s healthcare insurance committee is convinced that reform is necessary and feasible, while preserving the underlying principles of our present system, namely humanism, freedom of choice, responsibility and solidarity.*

La médecine française ne se conçoit plus sans l’assurance maladie. L’assurance maladie est l’un des fondements de la cohésion sociale de notre pays, qui contribue à assurer sa pérennité. Cette institution, fondée il y a soixante-cinq ans, semble avoir toujours existé. Elle ne pourra pas traverser la crise actuelle comme elle a surmonté vingt-huit crises en trente-cinq ans.

La commission de l’assurance maladie soumettra à notre compagnie ses travaux, ses constations sur l’état des lieux et ses propositions de réforme en trois lectures, la première résumant à grands traits l’historique de l’assurance maladie de sa création à nos jours.

Le budget de l’assurance maladie est aujourd’hui considérable et s’élève à 43 % du budget de l’État. À titre de comparaison, celui de l’Éducation nationale est de 23 % alors qu’il est le premier employeur de la Communauté européenne avec son million deux-cents mille fonctionnaires. L’hospitalisation représente à elle seule environ la moitié des dépenses de l’assurance maladie. La caisse nationale dispose de cent mille employés, ce qui correspond à environ deux employés par médecin exerçant la médecine générale. Philippe Séguin alors Premier Président de la Cour des comptes, ancien Ministre des Affaires sociales (1986-1988), déclarait : « *La Sécurité sociale toujours angoissée par son immense succès, l’énormité de ses budgets et l’insuffisance de mécanismes régulateurs...* ».

Deux millions de personnes travaillent en France dans le vaste domaine de la santé. Aujourd’hui nous sommes confrontés à un déficit insoutenable des comptes de la Sécurité sociale dans son ensemble, déficit qui s’élèvera à trente milliards d’euros en 2010 dont quinze milliards pour la seule branche maladie. Il n’est plus possible ni d’ignorer les dimensions financières et humaines de l’assurance maladie, ni de vivre dans l’illusion de sa pérennité. Désormais la maîtrise des coûts ne pourra plus être éludée.

Sa mise en place s’avérera difficile parce qu’elle devra surmonter la contradiction majeure de préserver la qualité des soins tout en réalisant une réduction intelligente

des coûts. L'Académie nationale de médecine est particulièrement qualifiée pour veiller au respect des valeurs de solidarité, de responsabilité, de liberté et d'humanisme, fondement de toute réforme pérenne de l'assurance maladie. L'économie de la santé ne se résume pas à l'économie sur la santé.

### Rappel historique

Sous l'inspiration du Général de Gaulle, Président du gouvernement provisoire de la République française, Alexandre Parodi, Ministre du Travail et de la Sécurité sociale confie en 1945 à Pierre Laroque la tâche de réformer les assurances sociales mises en place par les loi de 1928 et de 1930 et d'élaborer l'institution de la sécurité sociale.

Ce projet s'inscrit dans le grand mouvement des idées de transformation de la société française né dans les groupes de la Résistance. Le Professeur Debré conçoit « *l'organisation d'une médecine meilleure au service de la nation tout entière* ». Dans l'article intitulé « *La médecine française est libre* » paru dans *Le Médecin français* du 25 octobre 1944 il préconise : « *Une médecine qui donnera à chaque Français, quelle que soit sa situation de fortune, les soins les plus éclairés* ».

En mai 1944, le Conseil national de la Résistance avait adopté « un plan complet de sécurité sociale visant à assurer à tous les citoyens des moyens d'existence dans tous les cas où ils sont incapables de se les procurer par le travail, avec une gestion appartenant aux représentant des intéressés et de l'Etat ».

Qui est alors Pierre Laroque ? Nommé en août 1940 Maître des requêtes au Conseil d'État, à l'âge de 32 ans, il est révoqué en décembre 1940, victime des lois antisémites du gouvernement de Vichy. Il entre dans la Résistance, part pour Londres et s'engage dans les forces françaises libres.

À son arrivée à Londres il prend connaissance du « Rapport Beveridge, qui est entré dans l'histoire » lors de sa présentation à la chambre des communes le 18 février 1943. Le professeur Edgard Milhaud, fondateur des annales des l'économie collective, publiée à Genève en juin de la même année le premier ouvrage consacré au plan Beveridge, qui marque une date dans l'histoire dans l'humanité. Ce plan entend atteindre deux buts, la libération du besoin et la sécurité sociale.

Pierre Laroque entend le 21 mars 1943 le message radiodiffusé que Winston Churchill, Premier Ministre adresse à la nation anglaise en guerre :

« *Vous devez nous considérer, mes collègues et moi comme de chauds partisans de l'assurance obligatoire pour toutes les classes et pour tous les buts, du berceau à la tombe* ».

L'emploi est au cœur du plan, qui vise à assurer le travail pour tous. Winston Churchill déclare:

« *La meilleure façon de s'assurer contre le chômage est de ne pas avoir de chômage* ».

*Le service national de santé, qui sera créé à la fin de la guerre, devra « être à la disposition des citoyens qui en auraient besoin sans qu'aucune contribution financière leur soit imposée dans les cas individuels ». « Le rétablissement de la santé d'un malade constitue, par-dessus toute autre considération, un devoir de l'Etat en même temps que de la personne atteinte ».*

Pierre Laroque débarque en France en juin 1944. Le décret du 9 septembre 1944, signé par le Ministre du Travail et la Sécurité Sociale, est l'acte de naissance du terme « **Sécurité Sociale** » dans l'administration française.

En octobre Alexandre Parodi, le nouveau ministre du Travail et de la Sécurité sociale nomme Pierre Laroque Directeur général des assurances sociales et de la mutualité et lui confie la mission de créer l'institution de la Sécurité Sociale. Dans la France dévastée, Pierre Laroque se met au travail avec enthousiasme et rédige l'ordonnance du 4 octobre 1945 portant organisation de la Sécurité Sociale :

*Article 1<sup>er</sup> « Il est instauré une organisation de la Sécurité sociale destinée à garantir les travailleurs et leurs familles contre les risques de toute nature susceptibles de réduire ou de supprimer leur capacité de gains, à couvrir les charges de maternité et les charges de famille qu'ils supportent. » « Institution qui ouvre le droit aux soins à tous les travailleurs, à leur famille, qui les garantit contre les aléas du destin, qui protège la famille, qui assure la retraite des vieux travailleurs ».*

L'histoire retiendra le nom de Pierre Laroque, père de la Sécurité sociale. Michel Lagrave, directeur de la Sécurité sociale au ministère du Travail (1987-1994) et Président du Comité d'histoire de la sécurité sociale qualifiera Pierre Laroque de « *visionnaire lucide* ». L'histoire n'oubliera pas le nom d'Alexandre Parodi. Maître des requêtes au Conseil d'État en 1930, entré dans la résistance en 1941, désigné comme Chef de l'administration clandestine, délégué général du Gouvernement provisoire de la République française pour la France occupée en mars 1944. Il met en place les futurs secrétaires généraux des ministères avec Michel Debré et accueille le Général de Gaulle à Paris le 25 août 1944.

La création de la Sécurité sociale s'avère un immense succès, après avoir surmonté de très fortes oppositions. C'est le type d'une réforme, qui recueille l'assentiment d'une grande partie de la population, qui réalise un projet cohérent et ambitieux, qui est soutenu par des groupes de pression influents, qui bénéficie de l'intervention d'une personnalité charismatique, le Professeur Robert Debré soutenu par le Général de Gaulle, qui survient dans l'enthousiasme de l'évènement immense de la Libération, qui recourt à la procédure rapide de l'ordonnance et qui dispose des moyens financiers pour la mettre en place.

## **De l'assurance maladie à la couverture maladie universelle**

L'assurance maladie de la sécurité sociale se distingue de l'assurance du secteur privé. Celle de la sécurité sociale est fondée sur des cotisations, en fonction des salaires, alors que les primes de l'assurance classique sont établies en fonction du

coût des risques. Cette différence fondamentale tient à la nature de la sécurité sociale : « L'organisation de la sécurité sociale est fondée sur le principe de solidarité nationale ». Article 1 — Code la Sécurité sociale.

Ce principe implique que les salariés contribuent en raison de leurs revenus. S'ajoute la contribution des employeurs. On est loin de la « prime » d'assurance, qui est d'autant plus forte que le risque est plus élevé.

Le système a bien fonctionné pendant vingt-deux années de 1945 à 1967 au cours desquelles sa gestion a été confiée aux organisations syndicales et patronales. Mais alors que l'économie française vit le temps des Trentes glorieuses, l'édifice se lézarde sous l'influence du déséquilibre des comptes, d'autant que la France est confrontée à la concurrence de ses partenaires avec l'ouverture sur le marché commun.

#### *La réforme structurelle de Jean-Marcel Jeanneney en 1967*

Jean-Marcel Jeanneney, Ministre des Affaires sociales persuade le Général de Gaule, Président de la République, de la nécessité d'une réforme structurelle. Quatre ordonnances promulguées le 20 août 1967, réorganisent le système général de la Sécurité sociale. Elles remplacent la Caisse nationales de la Sécurité sociale par trois caisses nationales, qui ont un statut d'établissement public :

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
- Caisse d'allocation familiales (CNAF)
- Caisse nationale de l'assurance vieillesse des travailleurs salariés (CNAVTS)

Cette réforme de bonne administration est d'inspiration gestionnaire: chaque caisse aura ses propres ressources et devra assurer son propre équilibre financier. Une agence centrale des organismes de Sécurité sociale est créée pour gérer la trésorerie de ces trois établissements (ACOSS).

Le « ticket modérateur », la part des dépenses à la charge de l'assuré social, est relevé de 20 à 30 % pour les honoraires médicaux. Les cotisations des salariés sont augmentées pour la première fois depuis 1945. Les conseils d'administration des organismes de Sécurité sociale comportent désormais le même nombre de représentants salariés et patronaux. Les élections sociales sont supprimées et les représentants des salariés sont désignés au sein des syndicats les plus représentatifs. A l'initiative du gouvernement socialiste, ils seront élus en 1983 pour la première et dernière fois. Singulier avatar de la démocratie sociale.

La réforme Jeanneney est la première réforme d'importance nationale. Prise par ordonnances, elle visait à clarifier les comptes. Cette transparence est un préalable à tout rétablissement de l'équilibre des comptes. Mais les événements de mai 1968 fragilisent la société française. Le trou de la Sécurité sociale se creuse. Le déficit chronique de l'assurance maladie s'installe.

#### **Décision prise par Raymond Barre, Premier Ministre en 1978**

Constatant que la croissance des dépenses de l'assurance maladie est plus rapide que l'augmentation du produit intérieur brut, Raymond Barre déclare que cet état de

chose ne peut durer. Il se prononce pour que la progression des dépenses de l'assurance maladie suive le rythme de celle du produit intérieur brut. Il réforme le financement de l'hôpital en remplaçant le prix de journée inflationniste par le budget global.

Il tente de rétablir partiellement la franchise de l'assurance par l'introduction du ticket modérateur d'ordre public pour responsabiliser l'assuré social confronté aux prestations dont il bénéficie. De son côté, le budget global ne s'avère pas exempt d'inconvénients. Sous la pression de la mutualité il doit y renoncer.

Après Raymond Barre, le rétablissement de l'équilibre des comptes reste une préoccupation, mais seuls Philippe Séguin et Martine Aubry réussissent à les rééquilibrer à court terme.

### ***La fiscalisation de l'assurance maladie : l'extension de la réforme par Michel Rocard, Premier Ministre, en 1991***

Le financement de l'assurance maladie a changé de nature, insidieusement, avec l'introduction de la contribution sociale généralisée (CSG) qui a ultérieurement changé d'affectation. Michel Rocard voulait en faire une opération purement sociale, neutre financièrement. Par un système de vases communicants le montant de la CSG était transféré à la branche vieillesse pour abonder la cotisation patronale, ce qui permettait de réduire la cotisation individuelle à coût constant. Celle-ci, plafonnée, pèse davantage sur les bas salaires situés sous le plafond. L'objectif visait à privilégier les bas salaires, pour éviter de les augmenter. C'était donc une opération bas salaire.

Le gouvernement Balladur change de position et affecte le produit de la CSG à l'assurance maladie.

La CGS est une « imposition de toute nature » proportionnelle aux revenus et son assiette repose à 78 % sur les salaires.

### ***La réforme d'Alain Juppé, Premier Ministre, en 1996***

#### *Les considérations générales sur la réforme.*

Préoccupé à juste titre par l'ampleur du déficit de l'assurance maladie et par la dette abyssale qui ne cesse de se creuser, il soumet à l'Assemblée Nationale une réforme institutionnelle de l'assurance maladie, prise par ordonnances, qui comportait quatre importantes avancées. Le vote du budget de l'assurance maladie par le parlement. Il ne s'agissait pas d'une loi de finance classique, mais plus modestement d'un objectif national de dépenses de l'assurance maladie (ONDAM). L'ONDAM n'a pas de caractère contraignant et son dépassement, qui a été pratiquement la règle depuis son institution, sauf en 1997 année de la hausse brutale de la CSG, entraîne l'adoption d'aucune loi rectificative. Le Parlement prend acte du dépassement et vote un nouvel ONDAM qui ne sera pas davantage respecté.

L'ONDAM permet de prélever subrepticement sur le budget de l'assurance maladie des dépenses qui ne la concerne pas et de détourner de l'assurance maladie des sommes qui devraient lui être versées.

L'ONDAM ne permet donc pas de réaliser la transparence des comptes de l'assurance maladie.

Alain Juppé décide aussi de mettre en place un dispositif destiné à éponger la dette cumulée de l'assurance maladie, qui grossit d'année en année. Il introduit un nouvel impôt, la contribution au remboursement de la dette sociale (CRDS) qui complète la CSG, au taux de 1,5 % de l'ensemble des revenus. Cet impôt, qui devait être aboli en 2007, a un bel avenir devant lui.

La fiscalisation du financement de l'Assurance maladie déresponsabilise l'assuré et le démotive d'adopter un comportement de père de famille relativement à ses dépenses de santé.

Il crée les agences régionales d'hospitalisation, dont le rôle consiste à veiller à l'équilibre financier et à planifier les réseaux hospitaliers.

Alain Juppé est longuement ovationné par les parlementaires debouts à l'Assemblée nationale. Mais l'euphorie fut de courte durée : une grève dure jeta les Français dans la rue et bloqua le pays parce que la réforme touchait aux régimes spéciaux de retraite et parce qu'elle mécontentait gravement les personnels médicaux, en imposant des sanctions collectives aux médecins en cas de dépassements des objectifs fixés par l'ONDAM. Cette mesure se fondait sur le raisonnement selon lequel la convention médicale liant l'ensemble des médecins signataires, les sanctions devraient s'appliquer collectivement. Ce raisonnement péchait par deux défauts : la sanction collective est contraire à l'esprit de la démocratie et au principe du droit français. De surcroît elle génère des comportements dépensiers individuels pervers, puisque le médecin ne peut que subir les conséquences des actes des confères coupables d'infractions.

#### *Les avantages de la réforme*

*Cette réforme bénéficiait pourtant de trois avantages majeurs :*

Ses projets étaient cohérents et ni l'intervention du parlement, ni la contribution au remboursement de la dette sociale, ni le principe de la création des agences régionales d'hospitalisation n'ont été remis en cause ultérieurement.

- Elle survenait au lendemain de l'élection du Président de la République, Jacques Chirac en 1995.
- Elle recourait à la procédure de l'ordonnance, dont nous avons souligné l'intérêt de sa rapidité législative.

*La réforme Juppé d'intérêt national comportait quatre insuffisances :*

- L'absence de constat partagé d'une crise grave, qui recueille l'assentiment d'une grande partie des intéressés : le trou de l'assurance maladie n'inquiétait plus personne.
- L'absence de groupes de pression, les uns favorisant une évolution, les autres déterminés à engager une réforme radicale associée à l'hostilité des médecins.
- L'absence d'intervention d'une personnalité réformatrice charismatique.

— L'absence de mobilisation de moyens financiers à la hauteur du changement proposé en raison des déficits et de la dette.

Avec l'échec de la réforme d'Alain Juppé, les sanctions passent à la trappe. Mais l'ONDAM et la CRDS demeurent et les déficits de l'assurance maladie deviennent abyssaux en 2003.

### ***Appel du Président de la République du 12 juin 2003***

Après la première réforme des retraites, Jacques Chirac décide d'intervenir lors du 37<sup>e</sup> Congrès de la Mutualité :

*« L'ampleur des déséquilibres financiers un moment masqué par la croissance économique, nous invite à agir ensemble. La crise financière est si grave que l'avenir de l'assurance maladie est menacé. C'est maintenant qu'il faut y penser (à la réforme) et qu'il faut agir, pour que la France reste un pays fort et solidaire, pour que les Français soient un peuple soudé et fraternel, pour offrir à nos enfants un avenir ouvert au lieu de léguer nos dettes, une protection sociale affaiblie et une économie endormie. Nous ne pouvons assujettir l'avenir des jeunes à la satisfaction de nos seuls et immédiats besoins ».*

La parole présidentielle, a un grand retentissement tant dans notre Compagnie que chez le Ministre de la santé, de la famille et handicapés.

### ***Élaboration de la loi relative à l'assurance maladie du 13 août 2004, la réforme de Jean François Mattei***

Jean François Mattei, Ministre de la Santé, de la famille et des personnes handicapées se met immédiatement à l'œuvre après l'intervention du Président de la République.

#### *Le Haut conseil pour l'avenir pour l'assurance maladie*

Jean-François Mattei le crée en date du 7 octobre 2003 et désigne Bertrand Fragonard, Président de chambre à la Cour des comptes pour le présider. Il est composé de 55 membres, dont six médecins impliqués dans les activités syndicales et les principaux acteurs ayant pris part à la gestion de l'assurance maladie. Les travaux sont menés tambour battant et font l'objet d'un rapport consensuel de 153 pages publiés le 23 janvier 2004.

Un large consensus se dégage sur le constat des dysfonctionnements de l'assurance maladie et sur l'ampleur du déficit parmi les membres du Haut Conseil.

N'est-il pas surprenant que le Haut Conseil présidé par un membre éminent de la Cour des comptes ne fasse pas la lumière sur les charges étrangères à l'assurance maladie et sur les ressources qui lui sont destinées mais qui alimentent d'autres budgets ?

N'est-il pas surprenant qu'il renonce à s'intéresser à l'hospitalisation, qui génère plus de la moitié des dépenses ?



Par un singulier chassé-croisé, le groupe de travail pour l'avenir de l'assurance maladie de notre Compagnie empruntera une démarche inverse, en s'attachant logiquement à rétablir la transparence des comptes de l'Assurance maladie.

*Élaboration de la Loi relative à l'assurance maladie du 13 août 2004*

Philippe Douste-Blazy est nommé Ministre de la Santé et de la protection sociale au printemps 2004.

Il reprend le chantier de la réforme de l'assurance maladie, assisté de Xavier Bertrand, secrétaire d'État à l'Assurance maladie. Il s'attellent à cette tâche, qui apparaît à beaucoup comme celle de la dernière chance.

Deux voies s'offrent à eux. La première voie est celle d'une grande réforme, qui rétablisse durablement l'équilibre des comptes en préservant les principes fondateurs de l'institution, portée par une vision de l'avenir. La deuxième voie propose une réforme, qui ménage les intérêts des groupes de pression en renonçant à rétablir durablement un fonctionnement efficace de l'assurance maladie dans la transparence des comptes.

Dans le passé toutes les réformes majeures de l'assurance maladie ont pris la forme d'ordonnances. Il est surprenant que le gouvernement ait choisi la voie parlementaire de l'Assemblée Nationale plutôt que celle de l'ordonnance.

La loi relative à l'assurance maladie du 13 août 2004 est un document de 44 pages, dont la lecture est ardue. Elle a pour objectif clairement énoncé l'amélioration de la qualité des soins en minimisant la crise financière qui menace l'assurance maladie d'implosion.

La réforme a suscité peu de protestations et elle n'a provoqué aucune manifestation de rue, parce qu'elle a évité d'aborder les questions qui fâchent et parce qu'elle a ménagé les corporatismes.

À titre d'exemple, elle s'est désintéressée de l'hospitalisation, comme l'avait fait le Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. Or l'hospitalisation est en crise morale et financière, le personnel médical et paramédical est démotivé.

*La Haute autorité de santé*

*Elle a été créée par la loi du 13 août 2004, qui dispose : « La Haute autorité de santé, autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale, dispose de prérogatives qui recouvrent la totalité du domaine de la santé en France ». Son caractère scientifique est affirmé dans le texte de loi. Cette Autorité donne des avis qui ne sont pas susceptibles de recours. Elle ne détient pas de pouvoir de décision.*

*La gouvernance de l'assurance maladie*

Elle est complexe et doit être clarifiée dans un but didactique.

Le pouvoir absolu est exercé par le Directeur général, nommé pour cinq ans. Il dirige la Caisse nationale d'assistance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Il nomme les directeurs et les agents comptables. Il traite avec l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) et les caisses primaires de l'assurance maladie.

En conférant au Directeur général la plénitude des pouvoirs de gestion, l'État se replace au centre du dispositif, ce qui ne va pas sans risques. Les partenaires sociaux sont marginalisés, alors que l'ordonnance de 1945 leur conférait la responsabilité sans partage de la gestion, principe même de la démocratie sociale.

### ***La couverture maladie universelle (CMU)***

Créée par la loi du 27 juillet 1999 la CMU doit se distinguer de l'assurance maladie universelle prévue par le plan Juppé. Ce projet proposait de créer un seul régime, avec les prestations et le même effort contributif des assurés. Ce projet a été abandonné. La CMU a un objectif délimité. Elle ne supprime aucun des régimes existants. Elle est subsidiaire des régimes existants et offre une couverture de base à ceux qui en étaient dépourvus, par leur rattachement à la caisse du régime général de leur résidence. Elle accorde la gratuité uniquement aux bas revenus, grâce à la CMU complémentaire. La CMU se fonde sur le critère de la résidence en France et non sur un critère socio-professionnel. Elle entérine la disparition de l'assurance personnelle, ancienne assurance maladie.

La CMU s'inscrit dans le mouvement de la généralisation de l'Assurance maladie annoncé dès l'ordonnance fondatrice de 1945. C'est ainsi que les exploitants agricoles ont été couverts par la loi de 1961 et les travailleurs non salariés, non agricoles (artisans, commerçants, professions libérales) par la loi du 12 juillet 1966, complétée par la loi de 1970 prise à l'initiative de Robert Boulin, Ministre de la Santé. La CMU comble la dernière lacune.

### ***L'inculture des comptes***

Madame Nicole Questiaux, Ministre de la Solidarité nationale, déclarera péremptoirement en 1981 « Je ne serai pas le Ministre des comptes ». Puis 1995, Madame Élisabeth Hubert, Ministre de la Santé publique et de l'Assurance maladie, adopte la même attitude. En 2005, Philippe Douste-Blazy, Ministre de la Santé et de la Protection sociale commente la loi relative à l'assurance Maladie du 13 août 2004 dans le Journal du dimanche du 27 février 2005 en ces termes : « *le Marché de la santé n'est plus celui de l'assurance automobile. Je ne laisserai personne torpiller la réforme pour de basses réformes financières* ». On l'aura compris : la santé n'a pas de prix, peu importe son coût !

Les Français sont tenus dans l'ignorance des contraintes financières, parce que le gouvernement incite à la consommation par la carte vitale gratuite et dépourvue de la photographie d'identité du titulaire jusqu'en 2009, qui permet la délivrance

« gratuite » de médicaments. Par la couverture médicale universelle beaucoup plus laxiste que l'assistance médicale gratuite d'État imposant des justificatifs.

Les Français vivent dans l'illusion de la pérennité de l'institution. Ils sont habitués à entendre l'annonce de crises financières à répétition frappant l'institution, suivie de réformes, 28 depuis 1980. On proclame : « L'assurance maladie, ça craint. » L'effet d'annonce modère la consommation de soins. L'effet d'annonce passé, les dépenses reprennent leur envol. Rien ne change.

### **La réforme proposée par l'Académie nationale de médecine**

Par un singulier concours de circonstances, son Conseil d'administration avait décidé de créer le groupe de travail pour l'avenir de l'assurance maladie dans sa séance du 26 mai 2003 à la demande de la IV<sup>e</sup> Division exerçant son rôle d'observation et de vigilance dans le domaine de la médecine sociale, conformément à sa capacité réglementaire « *D'informer le Conseil d'administration des événements ou sujets d'actualité dont il conviendrait que l'Académie se saisisse* » article 24 II paragraphe 4 et 5.

Il s'agissait alors de la crise la plus grave que traversait l'institution, tant dans son organisation que dans son financement.

Le groupe de travail pour l'avenir de l'assurance maladie prend connaissance de l'intervention du Président de la République avec le plus vif intérêt, considérant que cette volonté exprimée par la plus haute autorité de l'Etat, était le plus puissant des encouragements.

Il se met immédiatement à l'œuvre. Il réunissait les compétences permettant d'aborder la réforme de l'assurance maladie avec un regard neuf en prévision de la réforme de l'assurance maladie qui allait faire l'objet de la loi du 13 août 2004.

En trente-deux séances le groupe de travail a entendu les vingt et un responsables politiques, administratifs, Hauts fonctionnaires, Médecins, Assureurs impliqués dans l'assurance maladie, dont deux premiers Ministres Michel Rocard, qui a créé la contribution sociale généralisée et Alain Juppé qui a créé la contribution au remboursement de la dette sociale, modifiant radicalement le financement de l'assurance maladie, dont cinq Ministres, Claude Evin, Jacques Barrot, Xavier Bertrand, Bernard Debré, Henri Nallet. Ces auditions ont permis de proposer une nouvelle architecture du système de l'assurance maladie.

L'Académie nationale de médecine consacre la séance thématique du 10 février 2004 à l'avenir de l'assurance maladie, au cours de laquelle le groupe de travail expose ses travaux. Il constate que le déficit de l'assurance maladie ne cesse de se creuser imposant d'urgence une réforme

Il considère que tout doit être fait pour maintenir notre système d'assurance maladie, qui a le mérite d'allier la liberté à la solidarité.

Il estime que l'équilibre financier de l'assurance maladie peut être rétabli et maintenu, sans mettre en cause la qualité des soins, grâce à des mesures concernant le comportement des assurés sociaux, des personnels de santé et du personnel administratif, l'organisation et le fonctionnement des établissements de soins, qui génèrent plus de la moitié des dépenses, la politique du médicament, le contrôle médical et la transparence des comptes.

***L'Académie nationale de médecine publie le communiqué suivant, adopté à l'unanimité dans sa séance plénière du 6 avril 2004***

Il déclare qu'une réforme de l'assurance maladie pouvait être réalisée en conservant les grands principes de notre système actuel : humanisme, liberté, responsabilité et solidarité. Ainsi on aura préservé le caractère humain de la médecine française sur lequel l'Académie nationale de médecine a insisté à plusieurs reprises. Mais ceci n'est possible que si le comportement des assurés sociaux se modifie et s'ils prennent vraiment en charge la responsabilité financière de leurs soins, s'ils se montrent économes dans leurs dépenses d'assurance maladie comme s'il s'agissait de leurs propres deniers.

Les membres du groupe de travail ont jeté un regard neuf sur l'assurance maladie en introduisant dans notre système de soins la dimension de la contrainte économique, alors que les soins et les besoins de santé actuellement remboursés par l'assurance maladie, sont perçus par l'assuré social et par le médecin ordonnateur primaire des dépenses, comme gratuits.

Il en résultera l'indispensable transparence dans les comptes de l'assurance maladie, qui ne subira plus les prélèvements indus et les détournements furtifs de sommes qui lui étaient dues pour financer d'autres chapitres du budget de l'Etat.

***Les amendements de l'Académie nationale de médecine***

Au cours des discussions parlementaires de l'été 2004, le groupe de travail pour l'avenir de l'Assurance maladie a résumé ses propositions en cinq amendements, qui ont été présentés aux Présidents des Commissions des affaires culturelles de l'Assemblée nationale et du Sénat. Ils visaient notamment à rétablir la transparence des comptes en remplaçant l'ONDAM par une loi organique de finances sociales, par l'obligation pour la Haute autorité de santé de tenir compte de la politique du Gouvernement décidée dans le domaine de l'industrie nationale stratégique du médicament et par la création du service médical national de l'assurance maladie.

Aucun de ces amendements n'a été retenu, le dernier ayant de plus été rejeté en Commission paritaire à la demande du Ministre de la Santé, cédant aux pressions de la mutualité sociale agricole.

La loi minimise la crise financière de l'assurance maladie au profit de l'amélioration des soins et de la maîtrise médicalisée, dont les multiples réformes du passé ont établi la totale inefficacité. La réforme financière est remise à des jours meilleurs.

En résumé, la loi relative à l'assurance maladie impose des mesures d'économie aléatoires, alors que les dépenses sont bien réelles et s'élèvent à huit milliards d'euros. La diminution du déficit est largement due à la hausse des prélèvements obligatoires plutôt qu'à des économies réelles. La durée du remboursement de la dette n'est pas précisée, ce qui rejette son remboursement sur les générations futures.

La gestion de l'institution, créée dans l'euphorie de la reconstruction de la France, du plein emploi et de l'expansion, a été masquée par l'irresponsabilité dans le domaine de la maîtrise des dépenses. Elle est devenue apparente avec sa totale inadaptation à la crise. Désormais il n'est plus possible d'ignorer la maîtrise des coûts.

### **La réforme du Président Obama**

L'actualité nous incite à l'évoquer. Elle a été adoptée définitivement en mars 2010. Rappelons que le Président Roosevelt avait présenté l'équivalent d'un plan Beverigde au Congrès sous forme d'une « Déclaration des droits » qui a été qualifiée de plan Beverigde américain. Il a été défendu le 8 mars 1943 par Wallace, Vice président des Etats-Unis. Il aura fallu 77 ans et de nombreux avatars pour que l'Amérique adopte un plan visant à l'universalité de l'assurance maladie, conformément aux principes fondateurs de l'assurance maladie française, mais adaptée à leurs conditions sociales et aux mesures de sécurité sociale préexistantes. Le projet américain comporte l'instauration universelle d'une assurance maladie personnelle fondée sur des assurances privées, complétant les organismes de « medicare » pour les indigents et de « medicaid » pour les personnes âgées. La maîtrise des coûts, cette grande absente dans la création de l'assurance maladie française, a été au centre des préoccupations du Congrès pour l'élaboration de l'institution américaine.

\*  
\* \*

### **CONCLUSION**

Le plan français de sécurité sociale de 1945 fixait trois objectifs à l'institution de l'assurance maladie, cette grande réforme d'importance nationale : l'unité, l'universalité et l'uniformité des prestations. Ces objectifs sont actuellement tous atteints : l'unité est réalisée dans les faits malgré la co-existence de plusieurs régimes, grâce à la compensation démographique de 1974. L'universalité est achevée avec l'introduction de la CMU et de son complément. L'uniformité des prestations est acquise.

L'adoption du système de couverture sociale américain est la preuve éclatante du rayonnement de notre institution, que l'Organisation Mondiale de la Santé a classée comme la meilleure au monde en 2002. Mais force est de constater qu'elle est menacée dans sa pérennité par les déficits croissants qu'elle engendre et subit et qui rendent inéluctables la maîtrise des coûts.

En 1948 Alexandre Parodi me rapportait cette observation de Pierre Laroque : « Nous avons créée un organisme si complexe que personne à l'avenir pourra le réformer ». Cette prédiction s'est vérifiée depuis 65 ans. Elle s'applique à la loi relative à l'Assurance maladie du 13 août 2004. La réforme proposée par l'Académie nationale de médecine a l'ambition de la prendre en défaut.

## RÉFÉRENCES

- Au service de l'homme et du droit — Souvenirs et réflexions (Pierre Laroque. Comité d'histoire de la sécurité sociale — 1993
- Hommage à Pierre Laroque – Janvier 2003 (Comité d'histoire de la sécurité sociale)
- Culture, valeurs et éthique de la sécurité sociale. Colloque du centre national d'études supérieures de la sécurité sociale — 20/21 octobre 1992.
- L'esprit de réforme dans la sécurité sociale à travers son histoire. Colloque du 16 novembre 2005. Comité d'histoire de la sécurité sociale — avril 2006
- Bulletin d'histoire de la sécurité sociale pour le 60<sup>e</sup> anniversaire de la sécurité sociale — N° 2005-2006 — Édition Janvier 2007
- Plan Juppé — droit social N° 3 — Mars 1996
- Rapport annuel de la sécurité sociale de la Cour des Comptes — dernière édition — septembre 2009
- Droit de la Sécurité sociale — Jean Jacques Dupeyroux — 12<sup>e</sup> édition. Dalloz 2008.
- Évaluation de la loi CMU- Juillet 2009. Fonds de financement de la protection complémentaire de la couverture universelle du risque maladie — Jean-François Chadelat — Tour Onyx — 10 rue Vendrezanne — 75013 Paris

## PRESENTATION D'OUVRAGE

Séance du 22 juin 2010

**BATTIN J. — *Un médecin précurseur : Jean Hameau (1779-1851) et le bassin d'Arcachon autrefois*. Paris, Entre deux mers édit., 2008, 95 p.**

Le Professeur Jacques Battin rapporte dans ce livre, dont la lecture est passionnante, la vie et l'œuvre de Jean Hameau, médecin de campagne hors du commun, qui exerçait au début du 19<sup>e</sup> siècle dans les Landes, à une époque où celles-ci n'étaient qu'un marécage insalubre habité par une population misérable.

Il ne se bornait pas à traiter ses malades (qu'il visitait à cheval) par les médicaments alors disponibles, mais il recherchait les modes de transmission et les circonstances d'apparition des maladies qu'il rencontrait. Il a rapporté dans de nombreux documents, dont un mémoire autographe inédit reproduit dans ce livre, le résultat de ses observations et les conclusions d'avant-garde qu'il en déduisait.

Véritable épidémiologiste, il a conclu à la relation entre des maladies se traduisant par des poussées fébriles intermittentes (qui étaient manifestement du paludisme, mais dont on ne connaissait à l'époque ni l'agent ni le mode de transmission), les circonstances météorologiques et les saisons auxquelles elles apparaissaient. Précurseur, il rapporte dans les observations de ces maladies, l'effet bénéfique du traitement par le quinquina, ceci bien avant que ne soit isolée la quinine.

En se basant toujours sur ses observations épidémiologiques, il conclut à la transmission par des eaux de boisson souillées des maladies diarrhéiques individualisées plus tard comme étant des fièvres typhoïdes et des dysenteries bacillaires.

Dans son mémoire de 1812, Jean Hameau écrit, s'opposant aux théories de Broussais en vogue à l'époque, que « c'est dans ce qui entoure l'homme, dans sa manière d'être et de vivre, que l'on doit rechercher les causes des maladies... il faut que je remonte à leur source pour reconnaître leurs causes afin de les prévenir et de les combattre avec plus de succès ». Il a échafaudé une théorie des virus, terme qu'il employait dans un sens différent de celui d'aujourd'hui : « les virus ont des germes qui les reproduisent, ces germes sont d'une grande ténuité, ils ont la puissance de traverser toutes nos parties, de grandir à nos dépens, et de vaincre toutes les formes vitales pour accomplir leurs destinées ». Précurseur de Pasteur, il déclare en 1812 : « il n'y a pas de création spontanée, tout naît d'un germe. »

Fervent partisan de la vaccination antivariolique, il est remarquable que, se basant sur ses observations cliniques, il conclut, contrairement à l'opinion alors répandue

que, la « maladie vaccine », et la « maladie variole » sont deux infections différentes, et que l'une est une forme atténuée de l'autre. On est admiratif devant la perspicacité de Hameau, à une époque où on ne connaissait pas les virus en cause.

On ne peut qu'être reconnaissant à Jacques Battin qui a colligé tous les documents écrits par Jean Hameau, de faire connaître ce précurseur qui, par l'observation, a si judicieusement su anticiper les résultats des travaux qui seront faits ultérieurement sur les agents des maladies infectieuses et leur épidémiologie.

LÉON LE MINOR

**JOUANNET P., PALAY VINCENT C. (sous la direction de) — L'embryon, le fœtus et l'enfant. Paris, Éditions Eska, 2009, 344 p.**

Ce livre est la traduction d'un débat original et d'actualité. Il a été écrit par plusieurs auteurs, coordonnés par Pierre Jouannet, membre de l'Académie nationale de médecine, et Catherine Palay Vincent, avocat au barreau de Paris, à la suite de trois conférences débats organisées en mars, avril et mai 2008 sous les auspices de l'Académie nationale de médecine et l'Institut du droit de la Famille et du Patrimoine du Barreau de Paris.

Les débats, retracés dans une trentaine de contributions, donnent un ensemble tout à la fois original et d'actualité.

— *Original par la méthode de réflexion que traduit cet ouvrage.* L'embryon est conçu. Il devient fœtus puis enfant. Cet « être » ou ce « non-être » est placé au cœur des réflexions. Pour la première fois dans une publication, toutes les questions portant successivement sur les phases allant *de la conception à la naissance* sont traitées à la suite.

L'ouvrage comporte cinq chapitres. L'originalité se retrouve dans la composition de ces chapitres puisque chacun d'eux est introduit par un trio composé d'un médecin, d'un juriste d'un chercheur. Les meilleurs spécialistes s'expriment ainsi sur l'ensemble des questions.

L'originalité est encore dans les contributions demandées à des étudiants, sélectionnés et retenus par le conseil scientifique ayant présidé à l'organisation de la manifestation.

*Le premier chapitre* porte sur le champ des possibles, le pouvoir de procréer avec assistance médicale. L'état de la science et des pratiques, les dernières techniques en AMP sont exposées, ce qui constitue une mine de renseignements notamment par les informations fournies sur d'autres pays. Le droit est bien sur exposé. La vision de la société nord américaine est traduite par un recensement de la jurisprudence développée outre-atlantique.



Après la conception, l'embryon est traité au *second chapitre*. L'état de la science est exposé, notamment avec les soins à l'embryon avant l'implantation, permettant une meilleure implantation. Les recherches envisageables sur l'embryon sont énumérées, sans bien sur qu'elles soient toujours possibles. L'embryon a-t-il un statut ? C'est la question posée au plan du droit. Cette question, on l'imagine, est centrale dans les questionnements. L'indétermination affecte ce statut.

L'embryon devient fœtus au *troisième chapitre*. Le constat est fait. Le fœtus humain est un être vivant. Il peut souffrir. Il peut bénéficier de soins. Pourtant il n'est pas une personne. Serait-il un patient ? Peut-il être détruit ? Sur cet « être pré-natal », c'est le temps des incertitudes et des contradictions.

Le *quatrième chapitre* est consacré à la gestation pour autrui (GPA). Celle-ci n'est pas une AMP comme les autres. Au plan du droit toute une analyse est faite de la situation juridique française. La variété des solutions étrangères est exposée. Des perspectives d'évolution en droit interne sont tracées. Le vécu de la GPA est rapporté par la relation de témoignages.

Ce sont enfin, *dans le cinquième chapitre*, les nouveaux modes de procréation liés à l'établissement du lien de filiation qui sont exposés. L'anonymat actuel dans le don en matière d'AMP est au cœur des développements tant en droit qu'au plan du psychisme.

L'intervention de l'Etat dans l'AMP est débattue dans le *sixième chapitre*.

Ouvrage marqué par sa présentation originale, *le livre est également riche par son actualité*.

La révision des lois de bioéthique, pour la deuxième fois, est en cours. Toutes les questions qui vont y être débattues sont contenues dans les différentes contributions qui viennent d'être rapportées.

Les débats, sur ces sujets, sont bien sur loin d'être clos. C'est la richesse d'un tel livre que de ne pas s'enfermer dans des normes ou des positions arrêtées, mais d'ouvrir de nouvelles pistes de réflexions pour l'avenir, et ainsi *d'être utile au législateur*.

Claudine BERGOIGNAN ESPER



## **Vie de l'Académie**

### **Bilan des activités de janvier 2009 à mai 2010 Commission XI (Nutrition, diététique, eaux de consommation et risques alimentaires)**

Alain RERAT \* Jean-Paul LAPLACE \*\*

Selon les statuts de l'Académie nationale de médecine, les commissions de notre Compagnie sont renouvelées tous les deux ans, leur président et leur secrétaire étant rééligibles à deux reprises. Pour des raisons de santé, il n'a pas été possible au Président Alain Rérat (élu en 2006, réélu en 2008) de briguer un troisième mandat en 2010. Par ailleurs, le secrétaire Maurice Durand a déjà fait trois mandats et n'est pas rééligible et doit être très vivement remercié pour avoir fidèlement pris des notes et rédigé des comptes rendus avec l'aide du Pr Jean Pierre Nicolas. Le présent article est destiné à informer les académiciens des travaux réalisés depuis le dernier rapport général (BANM, 2009, 193, n° 6, 1441-1449) dans les deux sous-commissions, celle animée par Alain Rérat, concernant les équilibres et risques alimentaires, et celle animée par Claude Jaffiol concernant les maladies métaboliques ; les exposés étant toujours discutés en séance plénière de la commission. Le rapport s'étend jusqu'aux quatre premières réunions de l'année 2010, organisées pour partie par la nouvelle équipe (Claude Jaffiol \*\*\*-Jean-Paul Laplace).

\*  
\* \*

#### **Réunion du 13 janvier 2009 Rapport du groupe de travail (formé de membres des commissions XI et X et animé par le Professeur Salle (ANM)) sur « l'alimentation du nouveau-né et du nourrisson. »**

Cette réunion n'ayant fait l'objet que d'un court résumé dans le compte rendu 2008, il est intéressant d'analyser les conclusions du rapport présenté par le Pr Salle en séance plénière de la Compagnie sous la forme de recommandations de l'Académie nationale de médecine.

---

\* Président de la Commission XI (Nutrition, eaux de consommation et risques alimentaires), de 2006 à 2009

\*\* Secrétaire de la Commission XI depuis le 12 janvier 2010

\*\*\* Président de la Commission XI depuis le 12 janvier 2010.

Ce rapport souligne la supériorité du lait maternel sur le lait de vache ou sur les formules à base de lait de vache pour l'alimentation du nouveau né et du nourrisson, et ceci jusqu'à l'âge de douze mois, pour diverses raisons (maturation sensorielle améliorée, diminution de divers risques : eczéma, infections, obésité, mort subite, maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte). L'allaitement maternel doit donc faire l'objet d'incitations par les pouvoirs publics, tant au plan de l'éducation scolaire que par des mesures administratives (allongement du congé d'allaitement à quatre mois) et par des rappels sur l'hygiène maternelle (abstention d'alcool et de tabac).

En cas de refus ou contre-indication de l'allaitement, diverses préparations et « laits de suite » sont acceptés jusqu'à l'âge de un an, à condition d'enrichir ces formules en acides gras poly insaturés et en probiotiques. Le rapport souligne qu'en raison de sa richesse en protéines, et ses carences en acides gras essentiels, le lait de vache entier ou semi écrémé ne peut entrer dans l'alimentation avant un an d'âge ; et regrette une prolifération injustifiée des formules (laits anti-colique, anti-régurgitation...) dans notre pays. Il situe entre cinq et sept mois d'âge la possibilité de diversification alimentaire (petits pots à composition régie par une directive européenne) alors parfaitement adaptée. Les préparations hypoallergéniques sont recommandées chez les enfants issus de familles à risque (un ou deux parents allergiques) avec une action certaine sur les affections eczémateuses, mais douteuse sur d'autres allergies (respiratoires) ; en outre, l'origine de la source protéique et les procédés d'hydrolyse peuvent créer des variations d'effets importantes. Les préparations à base de soja (improprement appelées « laits de soja ») n'ont aucun avantage nutritionnel en raison de leur richesse en phytates et en phyto-oestrogènes. Enfin, les préparations enrichies en fer, en vitamine D et en acides gras essentiels devraient être administrées en priorité chez le nourrisson en limitant l'ingestion journalière à 500 ml.

\*  
\* \*

**Réunion du 10 mars 2009 « Aliments transformés industriellement et éducation nutritionnelle » par Monique Astier-Dumas (Académie nationale de médecine)**

L'expansion de la production d'aliments préparés par l'industrie agro-alimentaire place le consommateur en présence de problèmes vis-à-vis desquels il est mal préparé pour faire un choix. Des questions diverses telles que la teneur en sel, en graisses, en sucres, la nature des adjuvants, le mode de préparation, les procédures de cuisson ne peuvent être considérées isolément de leur contexte et doivent faire l'objet de recommandations pour préserver un équilibre nutritionnel favorable à la santé. Ces recommandations sont maintenant faites par les autorités de santé publique et souvent appliquées par l'industrie agroalimentaire, ce qui permet leur diffusion auprès du public. Certains de ces aliments industriels peuvent donc être considérés comme bons pour la santé en raison de leurs qualités nutritionnelles, mais présentent l'inconvénient d'être généralement plus coûteux que des produits courants semblables en raison des frais de préparation et de transformation, ce qui

est spécifiquement désavantageux pour les populations aux revenus modestes. En outre, l'illusion d'une association entre valeur pour la santé et prix élevé entraîne un détournement de la consommation vers des aliments dont le goût est différent de celui des produits courants. L'achat préférentiel par le consommateur de produits chers qu'il croit, indûment, meilleurs, lui donne bonne conscience de telle sorte qu'il ne veille plus à l'équilibre alimentaire de son alimentation. Celle-ci a tendance à s'uniformiser sans plus tenir compte des goûts et des textures. Une information plus poussée doit donc lui être fournie.

\*  
\* \*

**Réunion du 12 mai 2009 « De la nature de l'environnement culturel : se nourrir en Amérique, Europe, France » par C. Fischler (EHES-CNRS)**

Cet exposé, très analytique, considère un certain nombre de paramètres enregistrés au cours d'enquêtes, d'observations, de références bibliographiques, d'expérimentations, et il n'est possible de le traduire que par des considérations générales.

L'environnement influence fortement le comportement alimentaire, et ce fait se traduit notamment par de grandes différences entre les populations latines et les populations anglo-saxonnes. Il faut noter le rôle important des facteurs économiques, ainsi que celui du niveau social. L'obésité est plus développée dans les milieux aux faibles revenus (cas des ouvriers) que chez les plus aisés. Mais l'obésité varie aussi selon les pays : la plus faible obésité est observée au Japon et en France et la plus élevée en Crète. Le niveau de consommation est influencé par le volume de l'offre alimentaire. Dans le schéma français, la sacralisation des repas, à heure fixe, leur composition variée suscitant le plaisir de la table représente des facteurs allant dans le sens d'un meilleur état nutritionnel. L'auteur fournit une série de recommandations insistant sur le plaisir de la table, permettant d'apprécier les qualités organoleptiques des aliments dans une atmosphère conviviale et sur une amélioration des connaissances claires fondée sur une éducation nutritionnelle à l'école concernant leurs qualités nutritionnelles ; et conseillant enfin de modérer le self service qui nivelle la curiosité et l'envie de découvertes du consommateur.

\*  
\* \*

**Réunion du 7 Avril 2009 « Le réseau MED.VET.NET » par A. Jestin, coordinateur du réseau**

Ce réseau, intégrant médecins, vétérinaires et spécialistes de l'alimentation impliqués dans l'hygiène alimentaire au niveau européen, a pour objectif de promouvoir la recherche dans la prévention et le contrôle des zoonoses alimentaires. Le programme, sur fonds européen, doit permettre l'intégration de seize différents laboratoires (moitié biologie médicale humaine, moitié biologie animale vétérinaire) regroupés en un institut virtuel, la France étant le coordinateur des programmes, et

de la répartition du travail décidé par le conseil des directeurs scientifiques. Les principaux travaux portent sur

- les salmonelles et leur multi résistance, ainsi que le typage de leur virulence
- en parasitologie, la présence de cryptosporidies et de giardias dans l'eau à Rome
- le risque épidémiologique des campylobacters
- la fièvre Q
- la trichine
- les gènes de résistance aux antibiotiques
- les zoonoses émergentes d'origine virale, potentiellement alimentaires

Il s'agit là d'une liste non exhaustive, et les principaux détails (méthodes et résultats) seront fournis dans une séance ultérieure de la commission (1<sup>er</sup> décembre 2009).

Cet institut virtuel a un devoir d'information permanente, sur le web et à l'intérieur du réseau.

\*  
\* \*

**Réunion du 9 juin 2009 « Le diabète de l'enfant » (organisée par le Pr Claude Jaffiol)**  
*Malheureusement, les auteurs n'ont pas transmis leurs rapports écrits, ce qui n'a pas permis de valider le CR.*

\*  
\* \*

**Réunion du 16 novembre 2009 organisée par Maurice Durand <sup>1</sup>, secrétaire de la Commission : « Etude de l'assainissement des eaux usées avec visite d'installations et laboratoires de recherche »**

Cette réunion fait partie d'un thème sur l'Eau qui a déjà compris la visite du laboratoire des eaux de la ville de Paris et la visite (9 octobre 2008) d'une station de pompage-filtration-distribution de l'eau. Elle consistait à visiter l'usine « Aval-Seine » (Achères), puis le centre de recherches Véolia de Maisons-Laffite.

À Achères « Seine-Aval », les eaux usées sont acheminées par gravité à partir des égouts et subissent divers traitements successifs :dégrillage, désensablage et déshuilage, décantation primaire, épuration biologique en bassin, clarification, clarifloculation (élimination des phosphates), traitement des boues utilisées par la suite comme engrais ou incinérées. Cette usine traite par temps sec près de 2 millions de mètres cubes (le double par temps de pluie).

Le centre de recherches Véolia sur l'eau à Maisons-Laffite, doublé d'un laboratoire sur la propreté à Limay, compte 400 acteurs sur le terrain. Les recherches exécutées par Véolia visent à protéger à moindre prix l'environnement contre les pollutions en utilisant des réactifs chimiques (azote, phosphore, carbone d'origine organique), ainsi que l'énergie produite par les fermentations. Elles concernent les rejets indus-

---

1 Secrétaire de la Commission jusqu'au 12 janvier 2010.

triels (développement de capteurs pour reconnaître des pollutions éventuelles), les eaux usées (réduction des sous produits, réduction des boues, amélioration des rendements en biogaz), les pollutions émergentes (hormones, médicaments, mise au point de bio polymères, récupération du phosphore). L'impact sur la santé publique du travail journalier de ces usines d'épuration, et, pour l'avenir de l'environnement, des recherches exécutées dans ces laboratoires n'est donc pas à démontrer. Il est donc tout à fait dommage que ces systèmes d'épuration ne soient pas généralisés.

\*  
\* \*

### **Réunion du 1<sup>er</sup> Décembre 2009 sur « Présentation du réseau européen Med-Vet-Net sur les zoonoses alimentaires » par André Jestin (Afssa)**

Ce rapport analyse en détail les diverses thématiques énumérées dans la séance du 7 avril 2009.

### **ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES, RÉALISÉES PAR 300 CHERCHEURS ET INGÉNIEURS**

#### **Les virus, bactéries et parasites, agents de zoonoses alimentaires**

*Le virus de l'hépatite E* est trouvé chez le porc considéré comme le réservoir naturel, soit de façon endémique (Asie, Afrique, Amérique centrale), soit de façon sporadique (Europe, États-Unis et Japon). Les génotypes endémiques (1 et 2) trouvés dans les aliments, et les génotypes sporadiques (3 et 4) sont à l'origine d'infections humaines. Le CNR français enregistre 150 cas cliniques annuels. Le virus a un très faible pouvoir de réplication sur systèmes cellulaires, ce qui pose problème pour la mise au point d'outils, mais cet inconvénient peut être contourné par la production de particules virales sans matériel génétique pouvant être utilisées comme antigènes recombinants dans un test Elisa de détection des anticorps porcins. Il a pu ainsi être montré que 70 % des élevages sont contaminés, avec parfois plus de 90 % des porcs séropositifs, mais il n'a pas été décelé de prévalence plus élevée de l'homme vivant au contact du porc même si les trois génotypes peuvent être trouvés dans les deux espèces.

*Les protozoaires Gardia et Cryptosporidium* sont retrouvés chez l'homme, les animaux d'élevage et de compagnie et la faune sauvage avec une inter-contamination limitée. Les recherches du Réseau portent sur la présence de ces organismes dans l'eau — vecteur de transmission indirecte — : ces protozoaires provoquent fréquemment des zoonoses (surtout chez l'enfant et l'immunodéprimé), le plus souvent sous-diagnostiquées. L'objectif majeur est de procéder à leur caractérisation moléculaire (constitution de collections de matériel biologique grâce à la mise au point d'outils, et finalement à l'établissement d'une banque de données sur les séquences génomiques dans un laboratoire de référence à Rome.

**La fièvre Q**, zoonose due à *Coxiella burneti*, est transmise par aérosol, persistant dans le milieu extérieur, signalée sporadiquement dans divers pays d'Europe, les ruminants étant la source la plus importante de contamination de l'homme sous forme d'un syndrome grippal, parfois très grave.. Le travail du Réseau a pour but de générer des informations sur les séquences des génomes des diverses souches de *Coxiella burneti*. De nouveaux génotypes ont été identifiés chez diverses espèces animales (ovins, caprins et bovins), et des outils de détection ont été mis au point. La fièvre Q est aujourd'hui une préoccupation majeure des autorités sanitaires dans certains pays (Pays-bas).

***Trichinella spiralis*** est étudiée dans un double but : mise au point de méthodes performantes de détection de l'agent ou des anticorps chez les suidés, évaluation du risque chez l'homme à partir de contamination par la faune sauvage (prévalence comparée chez l'homme et l'animal). Les retombées pratiques se traduisent par la mise au point de nouveaux protocoles de détection du parasite dans le muscle, faisant appel à des techniques de biologie moléculaire ou immuno-enzymatiques, destinées à remplacer la technique de visualisation du parasite au microscope

#### **De l'antibio-résistance à la virulence, étude des gènes bactériens.**

Un projet porte sur la détection d'une émergence **d'une nouvelle résistance à un antibiotique** (mutation dans le gène 16S rRNA conférant une grande résistance aux aminoglycosides... Par ailleurs, **un îlot génomique de pathogénicité (SGI 1)**, comprenant un ensemble de gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques et dans la virulence bactérienne est décrit chez *Salmonella typhimurium* ; l'étude du Réseau porte sur l'épidémiologie moléculaire de SGI 1. Enfin, **les facteurs de virulence** chez *Salmonelles* et *Escherichia coli* VTEC sont étudiés par typage moléculaire, l'objectif étant d'harmoniser et de standardiser les méthodes de détection des gènes associées à la virulence par PCR et micro-arrays avec constitution d'une banque de données.

#### **Étude des relations hôte-pathogène**

Un premier projet porte sur l'étude des gènes de *Campylobacter* par analyse sur puces pan-génomiques, en vue de détecter sur cinquante souches la totalité des gènes présents dans les génomes bactériens.

Un second projet concerne les relations hôte-pathogène dans les modèles *Campylobacter jejuni* et *Salmonella*.

#### **Épidémiologie et recherche sur le risque**

Divers projets concernent :

- la priorisation des maladies zoonotiques d'origine alimentaire en vue de les hiérarchiser pour définir les priorités de recherche en santé animale — la mise au



- point d'un modèle unique d'évaluation du risque d'infection par *Campylobacter jejuni*
- la mise en place d'une méthodologie d'identification des sources de contamination humaine par *Campylobacter* et *Salmonella* par approche microbiologique et approche épidémiologique. Le Réseau a ainsi précisé le rôle des reptiles, chiens et chevaux dans les cas de contamination humaine par contact direct avec les animaux et a répertorié les contaminations liées aux denrées alimentaires (œufs, viande de poulet et de porc, légumes mal épluchés)
  - le GIS (Geographical information Service) est un outil informatique qui a permis de construire un atlas représentant l'incidence des zoonoses alimentaires en Europe. *Salmonella enteridis* est le premier modèle étudié, Outil utilisé dans cinq pays dont la Suède (*E.coli* VTEC), le Danemark (*Coxiella burneti* ; *Campylobacter*)

## **LES INDICATEURS DE PERFORMANCE, OUTILS D'ÉVALUATION DU RÉSEAU**

Divers paramètres sont pris en compte pour évaluer l'efficacité du Réseau pour présentation à la Commission et validation pour attribution des dotations budgétaires.

**LA DISSÉMINATION DE L'INFORMATION** touche de nombreux destinataires (partenaires, chercheurs, industriels, législateur, éleveur, grand public) ; web.

## **PÉRENNISATION DE L'INSTITUT VIRTUEL ET INTÉGRATION DURABLE DES ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES.**

Une réflexion sur la pérennisation de la structure virtuelle du Réseau s'est concrétisée par le lancement d'une association d'Instituts de recherche finançant sur fonds propres des programmes collaboratifs de recherche dans le domaine du développement des connaissances sur les zoonoses.

**En conclusion,** le Réseau Med Vet Net a atteint ses objectifs d'intégration par la réalisation de projets collaboratifs et ses objectifs de pérennisation de la structure par la création d'une Association.

\*  
\* \*

**Réunion du 12 janvier 2010 sur « Moisissures et mycotoxines, du champ aux aliments » thème traité par deux rapporteurs : S. Moukha (Inra, Luminy) et E. Creppy (Fac Sciences, Bordeaux)**

**Serge Moukha traite d'abord « de la colonisation du substrat à la production des métabolites secondaires »**

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires fongiques toxiques excrétés au champ ou au cours du stockage, dont certains sont à l'origine d'intoxications. Les plus préoccupantes qui appartiennent à six familles (aflatoxines, ochratoxines, trichothécènes, fumonisines, zéaralénone et patuline, synthétisées par diverses espèces (*Fusarium*, *Penicillium*, voire *Aspergillus*) peuvent contaminer beaucoup de denrées alimentaires, notamment céréales et oléagineux. Elles résistent aux procédés agro-industriels (cuisson, stérilisation). Ces moisissures décomposent les matières organiques telluriques à l'aide d'enzymes excrétées dans le milieu et absorbent les molécules simples issues de cette dégradation. Elles se disséminent grâce à des spores végétatives ou sexuées (air, vapeur d'eau), mais aussi dans le sol grâce au mycélium après germination des spores. Il existe des formes de résistance permettant la survie d'une année sur l'autre (chlamydospore, sclérote). La contamination par des spores peut survenir à la faveur d'événements climatiques, mais aussi profiter des blessures du végétal par les insectes ou les oiseaux. L'infestation fait suite à la germination des spores, influencée par la composition gazeuse de l'air, la teneur en eau et la température. La lutte repose sur de bonnes pratiques agricoles, commençant par la rotation des cultures, et pratiquant un usage raisonné des fongicides. Cette lutte sera facilitée par une meilleure connaissance des voies du métabolisme fongique secondaire. Il faut souligner la grande difficulté de pouvoir détecter 30 toxines différentes.

**Edmond Creppy traite ensuite des « mécanismes moléculaires des mycotoxines à la base des effets toxiques *in vitro* et *in vivo* ».**

L'exposé commence par une présentation structurée des diverses molécules toxiques citées plus haut. Puis, l'analyse des données d'exposition des populations françaises et européennes fait ressortir une incidence très forte et quasi-universelle (trichothécènes, zéaralénone) dans toutes sortes de denrées, et d'aflatoxine dans le lait. On retrouve fréquemment des marqueurs d'exposition chez l'homme (cas de l'ochratoxine surtout en Europe de l'Est (Balkans, Pologne). et en Afrique, mais aussi à un taux moindre en Europe de l'Ouest.

Ces toxines sont absorbées presque totalement dans le tube digestif, absorption qui est suivie d'une métabolisation dans le foie, d'un cycle entéro-hépatique, et d'une accumulation dans divers organes et tissus (rein, tissu adipeux, utérus...) ; elles sont retrouvées dans le lait.

Elles exercent des effets biologiques aux niveaux moléculaire et subcellulaire : ainsi y a-t-il interaction avec les macromolécules : adduits à l'ADN pour l'aflatoxine et l'ochratoxine, cassure simple brin ADN pour la citrinine et l'ochratoxine. Ces toxines peuvent donc inhiber la synthèse des macromolécules cellulaires en affectant des réactions enzymatiques ou en interagissant avec des organelles (ex : inhibition par l'ochratoxine de l'étape de l'élongation de la synthèse protéique ; inhibition par l'aflatoxine B1 de la synthèse de l'ADN plus que de l'ARN chez le rat, et plus

fortement chez le rat que chez la souris). L'un des premiers effets de ces toxines est d'affecter les lymphocytes et l'immuno-suppression. Des doses de un microgramme de 4-hydroxy-ochratoxine par kg chez la souris entraînent une réduction du nombre des cellules produisant des immunoglobulines M (jusqu'à 80 %), et de l'immunoglobuline G (93 %). Elles inhibent aussi la synthèse des lipides et le métabolisme lipidique (la fumonisine empêche l'incorporation d'acide palmitique) et le métabolisme des sucres (inhibition de la carboxylase par la patuline).

Leur biotransformation comporte un risque métabolique et endocrinien d'interférences métaboliques avec les principaux systèmes (endocrinien, immunitaire, hématopoïèse, reproduction.) Le stress oxydant est impliqué dans la cytotoxicité de l'ochratoxine, de la fumonisine et de la zéaralénone.

Les lésions biochimiques ont des conséquences pathologiques : mort cellulaire, insuffisance de divers organes (rein, foie, cœur.), et immuno-toxicité. Un pouvoir carcinogène est établi pour certaines d'entre elles.

Il existe des normes européennes pour diverses mycotoxines et diverses catégories de produits, avec cependant un impact sanitaire mal évalué (limites actuelles peut-être trop élevées).

Faute de temps, les problèmes importants de la détoxication, et de la multi contamination, n'ont pu être abordés par les rapporteurs.

\*  
\* \*

**Réunion du 17 février 2010 — « Phycotoxines et coquillages. Des risques aux mesures, de l'expertise à la recherche ? » Par Jean-Marc Frémy et Ronel Biré Afssa, Maisons Alfort)**

Parmi les milliers d'espèces phytoplanctoniques recensées, une soixantaine a été reconnue comme susceptible de produire des substances toxiques. Ces toxines d'algues, les « phycotoxines », peuvent voyager tout au long de la chaîne trophique marine et atteindre des concentrations dangereuses, voire mortelles dans les aliments de l'homme consommateur. Il a été ainsi possible d'identifier six syndromes alimentaires dus à des phycotoxines. Cinq d'entre eux ont pour vecteurs des coquillages : les diarrhéiques et associés dues à l'acide okadaïque, les paralysants (saxitoxines), les amnésiants (acide domoïque), les neurologiques (brévétotoxines) et les azaspiracides ; un sixième est lié à la consommation de poissons tropicaux, les phycotoxicoses ciguatériques (non traitées dans cet exposé).

Au cours des deux dernières décennies, les scientifiques et les pouvoirs publics ont enregistré une extension du nombre des épisodes toxiques, une expansion des zones touchées avec l'émergence de toxines non répertoriées jusqu'ici dans les zones tempérées et une multiplication des toxines. Quelques exemples : l'apparition de gymnodimine, autrefois connue seulement en Nouvelle Zélande, dans les palourdes de Tunisie ; l'apparition de spirolides, mis auparavant en évidence en Norvège et au

Canada, dans le bassin d’Arcachon ; enfin, l’apparition en 2003 d’efflorescences d’*Ostreopsis*, jusque là strictement associées aux eaux chaudes des régions tropicales, et la bioaccumulation de leurs toxines (palytoxine) dans les productions conchylicoles d’Espagne et de Grèce, également responsables de l’intoxication en 2005 d’une centaine de promeneurs simplement exposés aux embruns dans le golfe de Gênes, et de la mortalité élevée des oursins dans la région de Marseille.

Les recherches pour élucider ces phénomènes n’ont pas encore permis d’identifier les paramètres favorisant ce développement. Il n’existe donc pas de moyens pour prévenir la contamination des fruits de mer, sauf la surveillance des zones de production et de la salubrité des produits commercialisés. Conformément aux réglementations européennes, la France a mis en place un dispositif, qui, dans notre pays, est double, étant contrôlé par l’Ifremer et l’Afssa. Cette contamination est certes préoccupante pour la santé publique, mais pose également de lourds problèmes socio-économiques en raison de la fermeture des zones d’élevage lors des épisodes toxiques. La surveillance par ces organismes a permis d’éviter des intoxications graves. Il faut souligner l’évolution nécessaire du système de surveillance afin de tenir compte de toute nouvelle information pertinente.

Deux programmes de recherche sont en cours au sein de l’unité des toxines de l’Afssa-Lerqap. Le premier concerne la situation atypique rencontrée au cours de la surveillance du bassin d’Arcachon : résultats positifs de bio-essais souris, entraînant une fermeture de la zone de production, sans toutefois qu’il y ait eu confirmation par les analyses chimiques de recherche des toxines réglementées. Le programme national Arcachon a pour but d’identifier les composés responsables des épisodes toxiques atypiques observés au cours de la surveillance du bassin entre 2005 et 2008 avec notamment le développement d’une batterie de tests cellulaires. Le second projet est destiné à établir un état de la contamination des produits de la pêche par la palytoxine en Méditerranée. Actuellement, un seuil de 30 microgrammes par kg a été fixé réglementairement, mais à l’aide d’un nombre insuffisant de données. Il s’agit donc de tester la légitimité de ce seuil par des données supplémentaires recueillies dans deux laboratoires (Villefranche, Nice), ce qui permettra de définir un seuil protégeant le consommateur sans pénaliser les professionnels de la pêche.

Comme les mycotoxines, les phycotoxines représentent un risque croissant depuis quelques années.

\*  
\* \*

### **Réunion du 13 avril 2010, Missions de la DGCCRF : stratégies et enjeux**

Interventions de Monsieur Claude Bertrand, Chef du Bureau D3 (produits d’origine animale, nutrition humaine et alimentation animale), et de M<sup>me</sup> le Docteur Dominique Baelde, du même Bureau D3, à la DGCCRF, c’est à dire la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes à Paris.

L'organisation générale de la DGCCRF, qui dépend du Ministère chargé de l'économie, de l'industrie et de l'emploi, et du Secrétariat d'Etat chargé de la consommation, est présentée. La DGCCRF est pilote pour l'élaboration des textes réglementaires et procède au contrôle de leur mise en œuvre effective. Elle suit les évolutions nécessaires de la réglementation, participe aux échanges interministériels (par exemple avec les Ministères chargés de la Santé, de l'Alimentation et de l'Agriculture), et est pilote pour les négociations à l'échelon européen. Ses missions relèvent de trois grands domaines :

- la régulation concurrentielle des marchés, concernant notamment la lutte contre les pratiques anti-concurrentielles, le suivi des prix et des marchés agricoles, et les relations industrie-commerce ;
- la protection économique du consommateur pour faire respecter les règles relatives à l'information des consommateurs et à la loyauté des pratiques commerciales (règles d'étiquetage, composition et dénomination des marchandises, publicités mensongères) ;
- La sécurité du consommateur pour que les produits alimentaires mis sur le marché ne nuisent pas à l'intégrité physique et à la santé des consommateurs.

L'historique et les évolutions réglementaires depuis la loi princeps du 1<sup>er</sup> août 1905 sur la répression des fraudes et des falsifications sont rappelés. Le consommateur est désormais reconnu comme le bénéficiaire du fonctionnement régulier du marché et sa santé devient une priorité. Dans ce sens la DGCCRF veille à rééquilibrer, par les réglementations discutées à Bruxelles, la relation dissymétrique entre l'offre (objet du contrôle) et la demande, de manière à affirmer les besoins du consommateur, faute de quoi il n'aurait à sa disposition sur le marché que ce qu'on lui imposerait. Il faut souligner que 98 % de la réglementation à faire appliquer est européenne. De nos jours l'intervention des agents de la DGCCRF est plus proche de l'audit que du contrôle de police judiciaire. Cependant on ne trouve les fraudes que si on les recherche activement. Traditionnellement la législation française ne permettait la mise sur le marché que de produits sûrs. De nos jours, la réglementation européenne favorise la liberté, la libre circulation, dans le cadre de l'application du principe de reconnaissance mutuelle pour la circulation intracommunautaire des produits. Simplement on a renversé le dispositif.

Les missions originelles du « bureau D3 » concernaient les produits d'origine animale de toutes natures ; puis l'alimentation animale a constitué une part importante des préoccupations. Plus récemment, le domaine de la nutrition et de l'alimentation humaines a pris une ampleur considérable, avec une équipe d'une dizaine de personnes dédiées à cette activité.

Cette importance nouvelle tient en partie au fait que l'Union européenne a mis l'accent sur les questions de Santé. Historiquement, la réglementation est née en France dans les années 1960. La structuration progressive en France (CEDAP, CSHPF, puis AFSSA), en Europe (DG-SANCO et EFSA), et au niveau international (FAO, OMS et Codex Alimentarius) est rappelée.

L'émergence de nouveaux marchés a conduit à faire évoluer les réglementations et à les compléter, dans les années 80 par une réglementation relative à la composition nutritionnelle de tous les produits étiquetés, puis dans les années 90 par une première réglementation communautaire de l'étiquetage en matière de composition nutritionnelle. Enfin, dans les années 90 on a vu apparaître des compléments divers et des extraits de plantes, sur lesquels la DGCCRF a initié des contrôles au nom des principes de loyauté et de sécurité. L'Union européenne a jugé nécessaire l'harmonisation par une Directive, afin que les compléments soient soumis aux mêmes exigences que les produits alimentaires, et que toute tromperie soit évitée.

Vers 1995 est apparue la mise en avant de certains critères sur les produits alimentaires, d'abord sous des formes de plus en plus subtiles. Il est donc apparu nécessaire de revenir aux trois grands principes fondamentaux :

- différencier clairement l'aliment et le médicament ;
- toute affirmation doit pouvoir être prouvée ;
- toute affirmation d'une propriété de guérison est interdite pour l'aliment.

Ainsi s'est imposée l'idée d'un Règlement européen visant à encadrer de manière harmonisée les très nombreuses affirmations et mentions apposées sur les produits alimentaires : le Règlement N° 1924/2006/CE consacré aux allégations nutritionnelles et de santé, applicable depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2007, qui précise les définitions des allégations nutritionnelles et de santé et les nombreuses conditions régissant leurs utilisations, de la même manière pour tous les Etats membres de l'Union Européenne. Cependant, des dispositions restent à définir pour en permettre la mise en œuvre, telles que les critères de profils nutritionnels qui conditionneront l'accès aux allégations pour chaque produit, et les listes positives d'allégations autorisées. D'autres problèmes d'actualité se font jour tels que l'enrichissement des produits. La Nutrition est aujourd'hui devenue un acteur reconnu de la prévention des maladies de société, et une révision de la Directive étiquetage est en cours d'élaboration dans cette logique « Santé » qui prévaut actuellement.

Tous les éléments apportés ont fait l'objet d'une discussion très riche avec les intervenants, et pour plus de détails on pourra se reporter au compte-rendu de cette séance. Les aspects relatifs aux compléments alimentaires et aux allégations santé font aussi l'objet des réflexions d'un groupe de travail.

\*  
\* \*

## **Réunion du 18 mai 2010. La vitamine D et ses fonctions dans l'organisme**

### ***1<sup>ère</sup> partie : la minéralisation osseuse du prématuré***

Intervention du Professeur Bernard Salle (Service de Pathologie et Réanimation néonatales à l'Hôpital Édouard Herriot, Lyon).

On sait le rôle de la vitamine D à l'égard du métabolisme du calcium, et l'importance de ce dernier à l'égard de multiples fonctions dans l'organisme. Les données génés-

rales ayant été rappelées (origines, alimentaire et endogène, et formes) on note que les situations de carence sont communes pour diverses populations. Le taux plasmatique normal de 25-OH D se situe entre 70 et 180 nmol/litre.

Chez l'enfant prématuré, le développement d'une véritable maladie métabolique du système osseux constitue un réel problème. D'importants déficits squelettiques se constituent entre la naissance et la 40<sup>e</sup> semaine post-conception. Le rachitisme a pratiquement disparu chez les prématurés depuis qu'on leur administre de fortes doses (1000 à 1500 UI de vitamine D par jour). Par contre, l'incidence de l'ostéopénie reste élevée chez le prématuré. Sont notamment à haut risque d'ostéopénie les enfants de très faible poids de naissance (moins de 26 semaines de gestation et de 700 g de poids de naissance), surtout lors de nutrition parentérale totale au long cours.

La pathogénie de l'ostéopénie est multifactorielle, mais tient pour l'essentiel à l'insuffisance des apports de calcium. En effet le fœtus accumule le calcium de façon exponentielle entre 24 et 37 semaines de gestation, et 80 % des minéraux présents chez l'enfant à terme sont accumulés au cours du dernier trimestre. Le calcium s'accumule donc en fin de gestation à un rythme très élevé puisque le taux de transfert de la mère au fœtus peut atteindre 100 à 120 mg/kg par jour. De telles quantités sont évidemment très difficiles à apporter à un prématuré, ce qui explique l'ostéopénie. La prise en charge de ces prématurés ostéopéniques est difficile car l'absorption du calcium est une fonction linéaire de l'ingestion dans une fourchette de 40 à 120 mg/kg et par jour. En moyenne elle ne dépasse guère 58 % quel que soit le type d'alimentation. Le prématuré est donc incapable d'en absorber autant qu'il en recevait de sa mère d'où la minéralisation insuffisante de son squelette qui représente normalement 99 % du stock corporel de calcium.

Les recommandations pour les prématurés reposent donc sur une supplémentation en routine avec calcium et phosphore chez les prématurés recevant le lait maternel, l'utilisation d'une formule à haute teneur en minéraux et en sels calciques solubles (glycérophosphate de calcium) pendant tout le séjour à l'hôpital, et des apports adaptés de calcium et de phosphore.

## ***2<sup>e</sup> partie : effets extra-osseux de la vitamine D***

Intervention du Professeur Jean-François Duhamel, (Chef du service de Pédiatrie, CHU Clémenceau, Caen).

Les connaissances relatives à la vitamine D ont connu une grande évolution, dont est donné un intéressant historique. De nouvelles propriétés ont été identifiées qui font aujourd'hui l'objet de très nombreuses publications. Au cours des quinze dernières années, des récepteurs à la vitamine D ont été reconnus dans de nombreux tissus non impliqués dans le contrôle du métabolisme phosphocalcique, suggérant l'existence d'autres cibles fonctionnelles. De nouvelles propriétés de la vitamine D sont maintenant évoquées : arrêt de la prolifération de cultures cellulaires possédant des récepteurs ; aide à la prévention et à la prise en charge des cancers du fait de la

présence de récepteurs au niveau des lymphocytes activés ; intervention dans les mécanismes de l'immunité et des pathologies auto-immunes.

Ainsi, la vitamine D exerce un rôle inhibiteur *in vitro* sur la réponse immune « lymphocyte T médiée » ; les lymphocytes B et T et les macrophages activés possèdent des récepteurs à la vitamine D. La carence en vitamine D interfère de ce fait avec la réponse immune. Chez l'Homme, la vitamine D aurait un rôle de prévention dans le développement de l'arthrite rhumatoïde, le diabète de type I, voire de la maladie de Crohn. En 1999, l'étude Eurodiab a montré une réduction de 33 % du risque de développer un diabète après supplémentation en vitamine D dès la naissance. Il a été ensuite confirmé qu'avec 2000 UI/j (50 µg) il y a une réduction de 80 % du diabète à l'âge de 31 ans, confirmant donc un recul prolongé du diabète adulte.

Le lien a été fait entre syndrome métabolique et statut en vitamine D. Deux millions d'adolescents étaient concernés aux USA en 2004. Un taux bas de 25-OH D est associé à un risque augmenté de syndrome métabolique (67.1 nmol/l versus 75.9 chez les témoins). Le mécanisme serait lié à la présence de récepteurs au niveau du pancréas, des cellules immunitaires et toucherait à la régulation du système rénine angiotensine et à l'importance de l'obésité. Par ailleurs, la vitamine D intervient dans la différenciation cellulaire. Elle inhibe la prolifération des cellules tumorales en phase G1, exprimant le récepteur : sein, prostate, colon, poumon, os, tissus hématopoïétiques. Elle inhibe l'angiogénèse péri-tumorale et le développement de métastases. Elle possède un effet anti-tumoral *in vivo* et *in vitro*. Le risque de développer un cancer du sein ou du côlon est réduit dans les régions à forte intensité UV et/ou chez les sujets recevant une alimentation riche en vitamine D ; l'apport en calcium pourrait aussi intervenir. La vitamine D (800 UI/j) aurait un rôle préventif dans le développement des cancers, particulièrement au niveau du sein et du côlon ; cet effet favorable se retrouve aussi pour le côlon avec le calcium.

Ceci devrait inciter, lors des bilans systématiques, à inclure le contrôle du 25-OH D. La prévention optimale suppose une valeur de 78 à 100 nmol/l. L'irradiation solaire ou des apports oraux de 400 à 1000 UI/j sont requis. Il pourrait être opportun d'aller vers une recommandation de supplémentation générale pour la population. Aussi a-t-il été décidé de proposer la création d'un groupe de travail.

**Pour plus de renseignements, consulter les rapports plus complets adressés à Stefan-Timic par les divers auteurs.**



## **Séance délocalisée à Montpellier de l'Académie nationale de médecine le mardi 15 juin 2010 sur : Environnement et santé**

### **Diabète et obésité au carrefour de la génétique et de l'environnement**

MOTS-CLÉS : DIABÈTE GENETIQUE.OBÉSITÉ/GÉNÉTIQUE. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE. MODE DE VIE SÉDENTAIRE

Claude JAFFIOL \*

L'explosion des maladies de pléthore est un phénomène récent qui paraît dépendre en priorité des modifications du mode de vie. Toutefois, le rôle évident des facteurs d'environnement ne saurait faire négliger l'importance de l'hérédité sous tendue par des anomalies génétiques créant un terrain favorable au développement de ces pathologies.

La part respective de ces deux facteurs mérite d'être précisée d'autant que leur connaissance offre des perspectives pour le dépistage précoce de ces affections et pour des progrès thérapeutiques fondés sur une meilleure connaissance de leurs mécanismes physiopathologiques.

### **Facteurs d'environnement**

#### **Certains jouent un rôle indiscutable**

*Une alimentation hypercalorique et la sédentarité* sont les deux causes mises en évidence depuis de nombreuses années.

L'observation de certains groupes ethniques est tout à fait éloquent pour démontrer leur responsabilité. Les indiens Pima vivant en Arizona ont un taux de diabète de 50 % alors que les membres de la même ethnie résidant au Mexique sont peu affectés (5 %). Les premiers sont sédentaires, ont une alimentation plus riche, consomment plus de calories et d'alcool alors que les seconds ont un mode de vie plus traditionnel avec une activité physique plus importante.

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : c.jaffiol@wanadoo.fr

Aux USA et plus récemment en Europe, les modifications survenues dans les comportements alimentaires ont joué un rôle très important. L'augmentation de la ration calorique, l'usage immodéré de boissons sucrées sont la conséquence d'une politique commerciale aidée par une publicité insuffisamment contrôlée. Une alimentation rapide et bon marché très riche en glucides et lipides, la rupture des rythmes alimentaires, sont autant de facteurs qui contribuent à engendrer les surcharges pondérales observées chez les enfants qui présentent souvent une addiction pour les sucres auxquels ils ont été habitués dès la petite enfance.

La sédentarité ajoute ses effets pernicioeux aux dérèglements alimentaires. En France, selon l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, 20 à 50 % des sujets sont inactifs.

***L'environnement maternel*** est un élément clé pour le développement du fœtus.

Un excès pondéral chez la mère augmente le risque de macrosomie à la naissance, de résistance à l'insuline et d'obésité chez le jeune adulte qui peut être prédite de façon indépendante d'autres facteurs confondants à partir de l'existence du surpoids maternel.

De même, l'apparition d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique est favorisée par des antécédents de diabète gestationnel chez la mère. Les nouveau-nés avec un faible poids de naissance risquent de développer à l'âge adulte un DT2 ou un syndrome métabolique

***Le vieillissement de la population*** est un facteur important pouvant expliquer pour une part l'expansion du DT2 particulièrement fréquent chez les séniors ; un quart des diabétiques de type 2 ont plus de 75 ans. Ce phénomène est certainement la conséquence de multiples interférences, alimentaires, diminution de l'activité musculaire, sédentarité, épuisement pancréatique, obésité ancienne souvent négligée, poly-médication.

**D'autres facteurs sont mis en cause dans l'épidémie actuelle des maladies de pléthore mais leur implication n'est pas toujours formellement démontrée.**

***Le stress*** : certaines études évoquent son rôle dans la genèse d'obésités massives mettant en jeu la voie des endorphines ou les récepteurs aux endo-cannabinoides.

***La réduction du temps de sommeil*** pourrait avoir une conséquence sur l'incidence de l'obésité, du DT2 et du syndrome métabolique. La relation est significative après la prise en compte d'autres facteurs confondants tels que l'activité physique ou le temps passé devant un écran. Les taux de leptine, hormone anorexigène, diminuent au cours de la privation de sommeil alors que ceux de ghréline dont l'effet orexigène est bien connu augmentent.

***La flore intestinale*** semble jouer un rôle dans le contrôle de la masse grasse.

Des souris axéniques à la naissance ont un tissu adipeux réduit. La colonisation de leur intestin par des bactéries de souris obèses s'accompagne d'un accroissement de

leur masse adipeuse de 57 %, d'une intolérance au glucose et d'une production hépatique accrue de lipo particules. La proportion de germes contenus dans le microbiote intestinal des souris obèses se caractérise par un taux plus élevé de firmicutes et moindre de bacteroidites, les deux types bactériens les plus importants de la flore intestinale. Les firmicutes possèdent une abondance de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la dégradation des polysaccharides alimentaires donc susceptibles d'accroître la capacité d'extraction calorique de l'intestin vers l'organisme. Chez l'homme, une série de travaux avec des résultats contradictoires ont comparé la flore intestinale de sujets obèses avec celle de cas témoins. De nombreuses étapes restent à franchir pour confirmer l'authenticité de ce mécanisme physiopathologique observé chez l'animal.

**Un déficit en vitamine D** est invoqué comme un facteur associé à l'épidémie actuelle de DT2. Si les données cliniques sont peu convaincantes, il n'en reste pas moins que la vitamine D joue un rôle important dans la sécrétion d'insuline via la régulation des flux calciques dans les cellules bêta et dans la stimulation des récepteurs insuliniques.

**Rôle des polluants** : leur intervention possible est suspectée sur des bases expérimentales. Des souris exposées à de faibles doses de benzo pyrène prennent du poids parallèlement à une diminution de la lipolyse.

## **Place de la génétique**

L'importance des facteurs environnementaux dans l'épidémie de DT2 et d'obésité qui touche toute la planète est bien démontrée mais diverses études épidémiologiques soulignent aussi l'importance de l'hérédité. L'évolution pondérale de jumeaux univitellins est concordante même s'ils ont été élevés séparément dans des familles d'adoption où les apports nutritionnels étaient différents. Si le rôle de l'hérédité paraît évident, la question se pose d'individualiser le ou les gènes responsables de l'obésité et du DT2. Cette interrogation est importante non seulement d'un point de vue fondamental mais aussi pratique en raison des applications potentielles de la génétique au dépistage précoce des sujets à risque et au développement de nouvelles molécules offrant un intérêt thérapeutique.

Cette question a reçu une réponse encourageante par la découverte de mutations affectant un gène unique dans de rares formes d'obésités et de diabètes infantiles souvent associés à des malformations.

### **Obésités et diabètes monogéniques**

Actuellement huit gènes ont été découverts responsables de formes monogéniques d'obésités. Les protéines impliquées interviennent dans le complexe leptine/mélanocortine régulant la prise alimentaire. Un exemple remarquable chez l'homme est le déficit congénital en leptine responsable d'une obésité massive qui peut être guérie par l'administration de leptine recombinante humaine. La mutation d'un gène, celui

de la glucokinase, est décrite dans une variété de diabète MODY. Cette découverte est intéressante car elle permet de repérer les sujets porteurs de cette affection qui représente 2 à 5 % des DT2.

***Mais qu'en est-il de la recherche génétique dans les formes communes d'obésité et de DT2 qui représentent l'immense majorité des cas observés en pratique quotidienne ?***

Aucune mutation princeps n'a été découverte qui eut pu caractériser ces deux affections. Une quinzaine de gènes associés à l'obésité commune ont été isolés. En ce qui concerne le DT2, une méta-analyse d'études génomiques d'association a retenu l'existence de dix variants génétiques modulant la glycémie ou l'insulinémie.

## **Conséquences pratiques**

*Les espoirs mis dans la recherche génétique* n'ont pour l'instant pas abouti, en ce qui concerne l'individualisation de mutations ou de polymorphismes suffisamment caractérisés pour repérer à un stade précoce les sujets à risque d'obésité commune ou de DT2.

*À l'opposé, l'individualisation des facteurs environnementaux* impliqués dans la genèse de l'obésité commune et du DT2 permet de mettre au point des programmes de prévention.

*Peut-on espérer enrayer l'épidémie de diabète et d'obésité ?*

Deux stratégies doivent être mises en œuvre :

- Cibler les sujets à risque pour les faire bénéficier de mesures hygiènes diététiques appropriées à chaque cas particulier. Plusieurs études d'intervention ont démontré l'efficacité de cette méthode capable d'empêcher la survenue d'un diabète chez des individus prédisposés. Pour l'instant, le dépistage des sujets présentant un risque de diabète ou d'obésité repose beaucoup plus sur une enquête familiale, sur un examen clinique attentif et sur des investigations biologiques simples et peu coûteuses plutôt que sur des tests génétiques qui manquent de spécificité.
- Conseiller à l'ensemble de la population des règles de vie privilégiant une alimentation saine et équilibrée, un exercice physique individualisé et un équilibre psychologique optimisé.

## **CONCLUSION**

*L'explosion des maladies de pléthore* est la conséquence de changements dans le mode de vie des sociétés occidentalisées ou en voie de développement.

*Plusieurs facteurs environnementaux jouent un rôle majeur*, une alimentation trop calorique, la sédentarité, l'environnement nutritionnel durant la vie fœtale, le stress

et le manque de sommeil. Il est possible que le microbiote intestinal puisse intervenir dans la régulation du métabolisme intermédiaire.

*Les facteurs d'environnement modulent des gènes de susceptibilité* qui jouent un rôle de mieux en mieux compris dans la régulation de l'appétit et du métabolisme glucidique. Leur implication explique les différences observées au sein d'une population dans la prévalence individuelle des maladies de surcharge.

*Les conséquences de ces pathologies* sur la mortalité, la qualité de vie et les dépenses de santé imposent une *politique de prévention*.

*Cette dernière repose sur le dépistage des sujets à risque* qui fait appel à des données cliniques et biologiques plus spécifiques que des tests génétiques encore peu performants sauf dans de rares affections monogéniques.

*Une action préventive ciblant l'ensemble de la population* est aussi nécessaire. Elle repose sur une action éducative, en priorité chez les enfants et adolescents, avec le concours indispensable de multiples acteurs.

## **Environnement et cancers : Perturbateurs endocriniens ; existe-t-il un risque cancérigène?**

MOTS-CLÉS : PESTICIDES. MATIÈRES PLASTIQUES. TUMEURS DE LA PROSTATE. MALADIES DES AGRICULTEURS. CARCINOMES. PRÉVENTION PRIMAIRE.

### *Endocrine disruptors : are they carcinogens ?*

KEY-WORDS (Index medicus) : PESTICIDES. PLASTICS. PROSTATIC NEOPLASMS. AGRICULTURAL WORKERS'DISEASES. CARCINOMA. PRIMARY PREVENTION.

Henri ROCHEFORT \* et Patrick BALAGUER \*\*

### **RÉSUMÉ**

*Cet exposé a permis un survol introductif sur une question difficile et évolutive. Il existe une dissociation entre l'explosion des connaissances biologiques et expérimentales sur ce sujet et la lenteur des certitudes épidémiologiques chez l'homme du fait qu'il faut parfois vingt à trente ans pour développer un cancer. Il faudra plus de recherches et des groupes de travail pluri disciplinaires indépendants et non polémiques pour répondre à cette question ou à défaut suggérer certaines actions mesurées dans le cadre du principe de précaution.*

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine.

\*\* Chercheur à l'Inserm.

## SUMMARY

*Concerned with the high incidence of breast and prostate cancers in industrialized countries, including France, we reviewed the literature and national reports on the potential carcinogenic effects of several endocrine disruptors (ED) present in the environment. We examine why it is extremely difficult to obtain clear proof of a carcinogenic effect of ED in humans. Yet the results of several independent studies strongly point to such a carcinogenic effect, particularly in the case of hormone-dependent cancers. Such malignancies have been induced experimentally in rodents and have also been observed in humans. For example, a moderately elevated incidence of prostate cancer has been noted in US farmers and, more recently, in the French West Indian population exposed for more than 30 years to the insecticide chlordecone. We discuss the molecular mechanisms involved in this effect in prostate cancer. Lessons from the observed trans-generational carcinogenic effect of the synthetic estrogen diethylstilboestrol also strongly suggests that future generations must be protected from widespread distribution of synthetic estrogens in the environment. We argue that a reduction in the use of some EDs in agriculture and the plastics industry would be much more beneficial in France than the prohibition of transgenic plants.*

Il y a deux ans, le thème de cette séance *Environnement et Santé* ayant été défini, il était évident que nous devons traiter des perturbateurs endocriniens (PE) en cancérogène, étant depuis longtemps préoccupés par l'incidence élevée des cancers hormono dépendants (sein, prostate), dont l'augmentation ces dernières décennies n'est pas toujours totalement expliquée par l'accroissement de leur dépistage. La polémique sur l'influence éventuelle des PE et pesticides sur ces cancers méritait une tentative d'éclaircissement. Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des molécules de synthèse, qui en modifiant une fonction hormonale, sont potentiellement pathologiques sur l'organisme ou sa descendance.

- Ils sont largement répandus dans l'environnement et du fait de leur hydrophobicité, ils s'y accumulent ainsi que dans le tissu adipeux pour un effet qui peut être retardé. Certains PE restent donc présents plusieurs années après leur interdiction.
- Les PE agissent en se liant à des récepteurs nucléaires ou à des enzymes et modulent l'efficacité ou le métabolisme d'hormones naturelles. Ils sont, ou ont été, utilisés comme pesticides (insecticides organo-chlorés), comme constituants de plastiques (bis phénol A, phtalates), de transformateurs (PCB) ou comme agent thérapeutique (le distilbène).

Pour répondre à la question d'un rôle cancérigène éventuel, nous nous sommes basés sur la littérature scientifique internationale, les rapports nationaux sur ce sujet, notre expérience sur les cancers hormono dépendants [1] et en interagissant avec les chercheurs de l'Inserm [2] et plusieurs épidémiologistes, dont Luc Multigner (Inserm) lors d'un groupe de travail de l'Académie nationale de médecine, sur le cancer de la prostate (2007/2008), et Pierre Lebaillly (CRLC/ Grecam de Caen) qui étudie la mortalité par cancer chez les agriculteurs français.(cohorte Agrican) [3].

**Au total les PE ont des effets négatifs bien démontrés et consensuels** sur l'environnement, (rivière, sols), la biodiversité et sur la reproduction et le développement des animaux aquatiques (inversion de sexes) ainsi que chez les oiseaux et les crustacés (stérilité).

Chez l'homme, leur effet est plus discuté mais préoccupant. Sur la reproduction, une séance récente de l'Académie nationale de médecine (du 25 mai 2010) a évoqué leur effet reprotoxique possible.

**Concernant l'effet cancérigène éventuel des PE, l'extrême complexité de la question a ralenti l'acquisition des certitudes et facilité les polémiques**

- Environ 100 000 molécules différentes sont libérées dans l'environnement, 900 nouvelles sont introduites par an. Beaucoup sont des PE et certains ont été interdites (ex, distilbène, chlordécone, DDT, PCB) mais peuvent persister dans l'environnement et s'accumuler dans les milieux naturels (sédiments) et les graisses.
- La cancérogenèse est un processus multifactoriel et très lent (20 à 30 ans) voire transgénérationnel.
- Le nombre de cibles potentielles des PE s'est accru depuis la découverte de la superfamille des récepteurs nucléaires
- Les preuves épidémiologiques sont très difficiles à obtenir, surtout si le risque est modéré. Il faut du recul en cancérologie et pouvoir identifier un produit, une association ou une activité, la nature des produits utilisés variant dans le temps. Il faut enfin disposer d'une population contrôlée non exposée aux PE, ce qui est particulièrement difficile du fait de leur ubiquité dans l'environnement.

**CONCLUSION**

L'absence de preuve consensuelle par l'épidémiologie d'un risque cancérigène des PE en population générale, n'est pas surprenante. Cependant ce risque n'est pas exclu, il est même de plus en plus vraisemblable pour certaines molécules.

**Il y a des effets cancérigènes chez les rongeurs** comme l'a rappelé Ana Soto avec le bisphénol A (BPA) au cours de la séance de l'Académie nationale de médecine du 25 mai 2010. Chez la souris, le BPA induit des hyperplasies mammaires et cancers *in situ*. Chez le rat il est co-carcinogène pour la prostate et la glande mammaire dans la fenêtre périnatale et les petits des mères exposées au cours de la lactation.

**Chez l'homme**, qui contrairement à la femme n'est généralement pas traité par des stéroïdes de synthèse, de nombreux arguments indépendants sont en faveur d'un effet carcinogène des PE **sur le cancer de la prostate (CaP)**.

- Une augmentation modérée, mais variable selon les produits, de l'incidence de CaP a été rapportée chez les agriculteurs d'après plusieurs études dont celle de la grande cohorte américaine (Alavanja *et al* 2003).

- L'étude cas témoin récente de l'exposition au chlordécone en Guadeloupe indique une corrélation entre le taux plasmatique de cet insecticide et le risque de cancer de la prostate [4].
- Les pesticides ayant une activité surtout estrogénique leur effet favorisant sur le CaP surtout stimulé par les androgènes est a priori paradoxal. Mais on sait maintenant que les estrogènes sont aussi co-carcinogènes sur la prostate par des mécanismes qui commencent à être compris. (effet dissocié sur les récepteurs des estrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , fusion de gène après translocation chromosomique).

**Les taux d'exposition au bisphénol A chez la femme enceinte et le nouveau né** sont préoccupants si l'on tient compte de la leçon fournie par les cancers gynécologiques chez les filles et petites filles des mères traitées par le distilbène (diéthylstilboestrol). Les mécanismes de cet effet cancérigène ont été précisés chez la souris ils sont médiés par le récepteur des estrogènes  $\alpha$  et l'effet trans générationnel du distilbène évoque des mécanismes épigénétiques. Cependant le mécanisme d'action du bisphénol A qui a une très faible affinité pour les récepteurs nucléaires des estrogènes, contrairement au distilbène, est encore mystérieux. La question a été posée de l'interdiction en France des biberons au bisphénol A, cet estrogène étant libéré du plastique après chauffage. *L'Assemblée Nationale l'a d'ailleurs interdit le 23 juin sur la base de son effet reprotoxique.*

Globalement il y a suffisamment d'arguments pour être vigilant avec l'utilisation des PE, surtout dans la période pré et péri natale et nous proposons :

- de poursuivre les recherches sur les PE et pesticides pour accroître les certitudes scientifiques et diminuer les polémiques. « Identifier les produits les plus à risque, préciser les mécanismes, trouver des marqueurs d'exposition et des produits alternatifs car les pesticides sont aussi utiles pour l'agriculture, etc. »
- de prendre des mesures raisonnées de précaution en se basant aussi sur les autres effets délétères bien démontrés. « Protéger surtout femmes enceintes et nourrissons, informer la population (étiquetage), encourager les méthodes alternatives de l'agriculture et du jardinage permettant de réduire l'utilisation de certains pesticides.etc ». Ceci afin de rassurer la population et sans réduire la compétitivité de notre agriculture et de notre recherche scientifique. *Le problème est très différent pour les OGMs pour lesquels les bénéfices pourraient dépasser de loin des inconvénients non démontrés.*

Ces mesures ont été initiées à l'étranger et en France par les Ministères de l'Environnement, de la Santé et de la Recherche et leurs agences, **il ne faut pas les ralentir.**

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ROCHEFORT H. — Cancérogénèse hormonale chez la femme: des mécanismes à la prévention. *Compte Rendu Académie des sciences — Biologie*, 2008, 331, 104-113.



- [2] LE MAIRE A., BOURGUET A., BALAGUER P. — A structural view of nuclear hormone receptor: endocrine disruptor interactions. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010, 67, 1219-1237.
- [3] LE BAILLY P. *et al.* — Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann. Occup. Hyg.*, 2009, Jan. 53 (1) : 69-81.
- [4] MULTIGNER L. and all. — Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer, *JCO*, july 2010, 28 pp. 3457-3462, published online June 21, 2010.



## ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 1<sup>er</sup> juin 2010

*Présidence* : Roger HENRION *président*

---

### ORDRE DU JOUR

#### *Séance dédiée à l'obstétrique*

**Présentation** par Gilles CRÉPIN

**L'accompagnement des parents face à une mort annoncée en périnatalité : pour l'introduction d'une démarche de soins palliatifs en maternité et en néo-natologie** par Laurent STORME (Hôpital Jeanne de Flandre — Lille) et Isabelle de MEZERAC (Croix).

**Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale : implications médico-légales** par Claude RACINET (Registre du handicap de l'enfant — Grenoble) et Pascale HOFFMANN.

**La douleur fœtale : conséquences immédiates et à long terme** par Véronique HOUFFLIN-DEBARGE (Hôpital Jeanne de Flandre — Lille), Isabelle DUTRIEZ, Benoit PUSNIAK, Éléonore DELARUE, Laurent STORME.

#### *Élections*

*Dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale :*

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Maurice MAROIS, décédé.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :* MM. Olivier JARDÉ (Amiens), Jean-Pierre MICHEL (Genève)

*Dans la 4<sup>e</sup> division médecine préventive et sociale, sciences vétérinaires :*

— **de deux membres associés étrangers** (deux places créées par arrêté du 4/06/2002).

*Ex aequo et par ordre alphabétique :* MM. Peter PIOT (Anvers), Elias ZERHOUNI (Bethesda)

### **Communiqués**

**Expositions aux rayons ultraviolets artificiels : leur danger n'est toujours pas suffisamment pris en compte** par Jean CIVATTE et Jacques BAZEX, au nom d'un groupe de travail.

**Le conflit d'intérêt** par Pierre JOLY, au nom d'un groupe de travail.

## **ACTES**

### **CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE**

Le Pr Dominique POITOUT (Marseille) remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Jacques BELGHITI (Paris) remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Dr Élisabeth ÉLÉFANT (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4<sup>e</sup> division, section hygiène et épidémiologie.

Les Prs Jean-Paul Binet  $\alpha$  et Jacques-Louis Binet : Proposition de don d'une œuvre originale de Vladimir VELICKOVIC : *Vésale en 2010*.

## **ÉLECTIONS**

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 4<sup>ème</sup> division, section de médecine sociale**, en remplacement de M. Maurice MAROIS, décédé.

M. Jean-Pierre MICHEL (Genève) est élu.

— **l'élection de deux associés étrangers** (places créées par arrêté du 4 juin 2002).

MM. Peter PIOT (Anvers) et Elias ZERHOUNI (Baltimore) sont élus.

## **Séance du mardi 8 juin 2010**

*Présidence* : Roger HENRION *président*

---

### **ORDRE DU JOUR**

#### *Comité secret*

**Vote pour l'attribution de la Grande Médaille**, le conseil d'administration propose M. Jean-Claude CHERMANN.

#### *Vote*

**Le conflit d'intérêt** par Pierre JOLY au nom d'un groupe de travail dont les résultats ont été présentés le 1<sup>er</sup> juin 2010.

#### *Séance dédiée à : Prédiposition et résistance génétiques aux maladies infectieuses*

**Présentation** par Jean-Yves LE GALL.

#### *Conférence invitée*

**Prédiposition à l'encéphalite herpétique chez l'enfant** par Jean-Laurent CASANOVA (Hôpital Necker-Enfants malades — Paris), Marc TARDIEU, Laurent ABEL.

#### *Communications*

**Génétique et sensibilité aux papillomavirus : le modèle de l'épidermodysplasie verruciforme** par Gérard ORTH (Institut Pasteur — Paris).

**Génétique de l'hôte et maladie VIH** par Ioannis THEODOROU (Hôpital Pitié-Salpêtrière — Paris).

**Génétique humaine de la tuberculose** par Laurent ABEL (Faculté de médecine Necker — Paris), Jean-Laurent CASANOVA.

**Rapport**

**La prévention médicale de la récidive chez les délinquants sexuels** par Edwin MILGROM, Philippe BOUCHARD et Jean-Pierre OLIÉ, au nom d'un groupe de travail.

**ACTES**

**CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE**

Le Pr Jean-Pierre MICHEL (Genève), membre correspondant dans la 4<sup>ème</sup> division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la section de médecine sociale et membre libres.

## Séance du mardi 22 juin 2010

*Présidence* : Roger HENRION *président*

---

### ORDRE DU JOUR

#### *Chronique historique*

**L'Histoire de l'assurance maladie de sa création à nos jours** par Gérard MILHAUD et Michel LAGRAVE.

#### *Information*

« **Assurance maladie. Un état des lieux** » par Michel HUGUIER, Michel LAGRAVE, Claude ROSSIGNOL, Jean-Paul TILLEMENT au nom de la commission VIII.

#### *Vote*

**Rapport sur la révision des lois de bioéthique** par MM. Yves CHAPUIS, Raymond ARDAILLOU, Pierre JOUANNET.

**Rapport sur La prévention médicale de la récidive chez les délinquants sexuels** par Edwin MILGROM, Philippe BOUCHARD, Jean-Pierre OLIÉ, au nom d'un groupe de travail dont les résultats ont été présentés le 8 juin 2010.

#### *Élections*

*Dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales :*

— **d'un membre titulaire (résident)** en remplacement de M. Jean-Baptiste PAOLAGGI, décédé.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis* : MM. Bernard CHARPENTIER Alain FISCHER, Michel AUBIER

— **d'un membre correspondant (résident)** en remplacement de M. Gérard SCHAISSON, nommé membre correspondant honoraire.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis* : M<sup>me</sup> Catherine BUFFET  
M. Arnaud BASDEVANT

*Dans la 4<sup>e</sup> division,  
Section sciences vétérinaires :*

- **d'un membre titulaire (résident)** en remplacement de M. Roland ROSSET, nommé membre émérite  
*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :* M. Gérard ORTH  
*ex aequo et par ordre alphabétique :* MM. Hervé BAZIN et Jean-Paul LAPLACE

*Section médecine sociale et membres libres :*

- **d'un membre titulaire (résident)** en remplacement de M. Pierre JUILLET, nommé membre émérite (décédé) :  
*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :* M<sup>me</sup> Aline MARCELLI  
MM. Jacques POIRIER, Jean-Pierre OLIÉ
- **d'un membre titulaire (non résident)** en remplacement de M. Bernard HILLEMANN, nommé membre émérite  
*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :* MM. Guy NICOLAS (Nantes), Alain MILHAUD (Amiens), Jean-Pierre MICHEL (Genève)

### ***Communications***

**Les accidents chez les adolescents et jeunes majeurs : une population de 350 sujets de 12 à 20 ans. Etude des circonstances de survenue et des facteurs de risque. Proposition concernant le risque de récurrence à partir d'une échelle d'évaluation dite ECARR** par Daniel MARCELLI (CHU Henri Laborit — Poitiers), Pierre INGRAND, Magali DELAMOUR, Isabelle INGRAND.

**Examen dynamique du muscle élévateur de l'anus de la femme par modélisation vectorielle 3D IRM. Etude préliminaire** par Vincent DELMAS (Université René Descartes — Paris), Olivier AMI, Marie-Thérèse IBA-ZIZEN.

### ***Rapport***

**Santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée. Rôle du médecin traitant** par Jacques BAZEX, Emmanuel Alain CABANIS au nom de la commission XX.

### ***Présentation d'ouvrage***

**L'embryon, le fœtus et l'enfant** sous la direction de Pierre Jouannet et Catherine Palay Vincent. Paris : Eska, 2009, *Présentation faite par Claudine Bergoignan Esper.*

**Un médecin précurseur : Jean Hameau (1779-1851) et le bassin d'Arcachon autrefois.** Paris, entre deux mers édit., 2008, 95 p.



## ACTES

### NÉCROLOGIE

**Le Président annonce le décès survenu à Rio de Janeiro (Brésil) le 13 mai 2010 du Pr Augusto PAULINO-NETTO, membre associé étranger dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

Le Professeur Augusto PAULINO-NETTO est décédé le 13 mai 2010 à Rio-de-Janeiro à l'âge de 78 ans.

C'était un grand ami de la France, francophone et francophile.

Chirurgien éminent, spécialisé en gastro-entérologie, il a été Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Chirurgicale et Chef du Département de Chirurgie à l'École de Médecine Souza Marques à Rio et à ce titre, l'initiateur de la cholécystectomie laparoscopique au Brésil.

Il a été Président de l'Académie nationale de médecine du Brésil et a conduit la délégation qui est venue en France en mars 2003. Nous l'avions retrouvé avec plaisir en 2009 lors de la visite de l'Académie nationale de médecine de France au Brésil.

Il était membre associé étranger dans la 2<sup>e</sup> division depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2003.

### CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Marc FELLOUS, poursuit devant les tribunaux, demande aux académiciens de le soutenir.

***Le CA a voté une lettre de soutien.***

Le Pr Émile LEVY (Québec) sollicite le parrainage de l'Académie pour le Symposium international francophone sur l'obésité qui se tiendra à Montréal les 14 et 15 octobre 2010.

***Parrainage accordé.***

Le Pr Jean-Daniel PICARD, membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> division, section médecine sociale et membres libres, sollicite son passage à l'éméritat conformément à l'article 3 du règlement.

Le Dr Claude ROSSIGNOL, membre correspondant dans la 4<sup>e</sup> division, section médecine sociale, retire sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même section.

Création d'un groupe de travail

M. Jacques BAZEX propose la création d'un groupe de travail sur *Sport et société*.

Autrefois dirigé par P. Pène, ce groupe de travail, sous la responsabilité de J. Bazex a obtenu le vote d'acceptation du conseil.

Il relèvera des commissions 10 et 13. Pour ne pas interférer avec d'autres groupes de travail, il ne s'occupera pas de dopage, mais s'attachera au sport à l'école et chez les handicapés.

***La création de ce groupe est votée à l'unanimité.***

## ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Jean-Baptiste PAOLAGGI, décédé.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

M. Bernard CHARPENTIER  
M. Alain FISCHER  
M. Michel AUBIER.

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	100
suffrages exprimés :	100
majorité (absolue) :	51
ont obtenu :	
M. CHARPENTIER	69
M. Alain FISCHER	20
M. Michel AUBIER	<u>11</u>
	100

M. Bernard CHARPENTIER, ayant obtenu la majorité des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Gérard SCHAISON, nommé membre correspondant honoraire.

M<sup>me</sup> Catherine BUFFET (Paris) est élue.

— **l'élection d'un membre titulaire dans la 4<sup>ème</sup> division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Roland ROSSET, nommé membre émérite.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. Gérard ORTH
- ex aequo et par ordre alphabétique :  
M. Hervé BAZIN et M. Jean-Paul LAPLACE.

Il est procédé à *un premier tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	101
suffrages exprimés :	99
majorité (absolue) :	50
ont obtenu : M. Gérard ORTH	26
M. Hervé BAZIN	16
M. Jean-Paul LAPLACE	55
Bulletin blancs marqués d'une croix	2
Bulletins nuls	<u>2</u>
	101

M. Jean-Paul LAPLACE, ayant obtenu la majorité des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> division, section des sciences vétérinaires.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

- l'élection **d'un membre titulaire (résidant) dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale et membres libres**, en remplacement de M. Pierre JUILLET, décédé.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

M<sup>me</sup> Aline MARCELLI  
M. Jacques POIRIER  
M. Jean-Pierre OLIÉ.

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	102
suffrages exprimés :	101
majorité (absolue) :	51
ont obtenu : M <sup>me</sup> Aline MARCELLI	59
M. Jacques POIRIER	6
M. Jean-Pierre OLIÉ	35
Bulletin blancs marqués d'une croix	1
Bulletin nul	<u>1</u>
	102

M<sup>me</sup> Aline MARCELLI, ayant obtenu la majorité des suffrages exprimés, est proclamée élue membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine et membres libres.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre titulaire (non résidant) dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale et membres libres**, en remplacement de M. Bernard HILLEMAND, nommé membre émérite.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

M. Guy NICOLAS (Nantes)  
M. Alain MILHAUD (Amiens)  
M. Jean-Pierre MICHEL (Genève).

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	102
suffrages exprimés :	101
majorité (absolue) :	51
ont obtenu :	
M. Guy NICOLAS	53
M. Alain MILHAUD	12
M. Jean-Pierre MICHEL	28
Bulletin blancs marqués d'une croix	8
Bulletin nul	<u>1</u>
	102

M. Guy NICOLAS, ayant obtenu la majorité des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine et membres libres.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

## Séance du mardi 29 juin 2010

*Présidence* : Roger HENRION *président*

---

### ORDRE DU JOUR

#### *Comité secret*

**Rapport financier 2009** par Jean CIVATTE.

**Attribution des Prix et Médailles** par Raymond ARDAILLOU.

#### *Information*

**La chirurgie cardiaque en Chine en 2010** par Daniel LOISANCE.

#### *Vote*

**Eméritat** de M. Jean-Daniel PICARD, membre titulaire dans la IV<sup>e</sup> Division, section de médecine sociale et membres libres.

**Santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée et rôle du médecin traitant** par Jacques BAZEX, Emmanuel Alain CABANIS au nom de la commission XX dont les résultats ont été présentés le 22 juin 2010.

#### *Rapports — communiqué présentation et vote*

***L'enseignement de pharmacologie-thérapeutique en première année des études du secteur santé. « L'initiation à la connaissance du médicament »*** par Jean-Paul TILLEMENT, Gilles BOUVENOT, Jean SASSARD au nom de la commission II.

**Le secourisme en France, panorama et perspectives** par Alain LARCAN, Médecin général Henri JULIEN au nom de la commission IX.

**Proposition d'un communiqué sur les eaux de distribution publique** par Claude BOUDÈNE.

**Communications**

**La mort subite cardiaque : un défi scientifique majeur** par Jean-Michel HAISSA-GUERRE (Hôpital Sud Haut Levêque — Pessac), Meleze HOCINI, Frédéric SACHER, Ashok SHAH.

**Arythmies ventriculaires, mort subite, insuffisance cardiaque** par Jean-Paul BOUNHOURE, Michel GALINIER, Serge BOVEDA, Jean-Paul AIBENQUE.

**ACTES**

**CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE**

Le Ministre de l'Éducation nationale remercie, par lettre du 23 juin 2010 sous la signature de son directeur adjoint du Cabinet Bernard Dubreuil, pour l'envoi des communiqués relatifs aux rayons ultraviolets et au conflit d'intérêt, votés par l'Académie.

MM. Claude BIRRAUX et Jean-Claude ÉTIENNE, respectivement Président et 1<sup>er</sup> Vice-président de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix scientifiques et technologiques, sollicitent l'avis de l'Académie sur l'épidémiologie. Trois thèmes pourraient être abordés : présentation de l'épidémiologie en France, étude de cas (OGM, nanotechnologies, fréquences et radiations, vaccination,...) obstacles au savoir épidémiologique et recommandations pour les lever (accès bases de données, cohortes, formations,...).

**Réponse positive en insistant sur la nécessité d'inclure dans ce groupe et d'inviter à la première réunion de travail : André Aurengo, Antoine Flahault et Antoine Spira.**

M. Alain AUFRÈRE, Pharmacien Responsable Intérimaire (Novartis Vaccines), informe du projet d'une campagne d'information du LEEM en faveur de la vaccination et demande à l'Académie de soutenir cette campagne en apposant son logo sur les différents documents réalisés à cet effet (posters pour les salles d'attente des médecins, pour les officines et dépliants...).

**Refusé.**

M. Jean-Luc FOURNIER, Vice-président trésorier du Cercle France-Amériques, informe de l'organisation avec l'Association Française des Docteurs en Droit (AFDD), d'un colloque sur le thème *Enjeux et perspectives d'un droit de la recherche en biomédecine. Regards croisés franco-américains*, qui se tiendra le 15 novembre 2010 de 14 à 20 h dans les salons du Cercle et sollicite l'autorisation d'associer l'Académie à ces deux associations.

**Proposition acceptée.**

Les membres de la Commission XI (Nutrition, Eaux de consommation et risques alimentaires), réunis le 22 juin 2010, demandent le changement d'appellation de leur commission et proposent : « Appareil digestif — Nutrition — Alimentation ».

*Après beaucoup de discussions, la nouvelle appellation a été adoptée.*

M. Bernard CHARPENTIER remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Paul LAPLACE remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> division, section des sciences vétérinaires.

M<sup>me</sup> Aline MARCELLI remercie pour son élection à une place de membre titulaire (résidant) dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale et membres libres.

M. Guy NICOLAS remercie pour son élection à une place de membre titulaire (non résidant) dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale et membres libres.

M. Jean-François ALLILAIRE, membre correspondant, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-François CORDIER (Lyon), membre correspondant, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Pierre CAZENAVE (Strasbourg), membre correspondant, renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3<sup>e</sup> division, section des sciences biologiques.

M. Vincent DELMAS renouvelle sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3<sup>e</sup> division, section des sciences biologiques.

## **ÉMÉRITAT**

M. Jean-Daniel PICARD, membre titulaire dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale et membres libres est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.





# BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

## RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit  $3320 \times 10$  pages = 33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, maladies et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

**Académie nationale de médecine**

**16, rue Bonaparte**

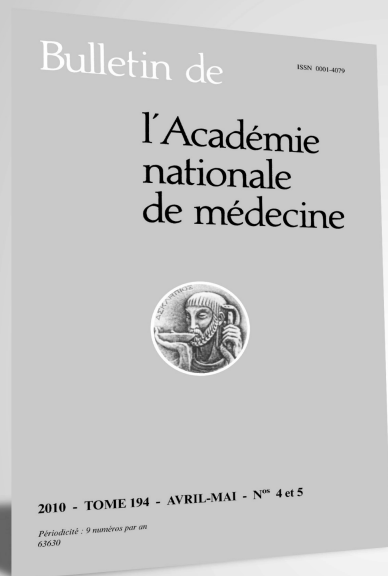
**75272 Paris Cedex 06**

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

Email : [odette.demonts@academie-medecine.fr](mailto:odette.demonts@academie-medecine.fr)

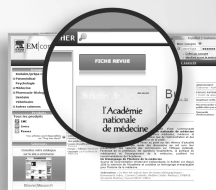


# 4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER au Bulletin de l'académie nationale de médecine



## Profitez d'avantages exclusifs !

- 1 **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
- 2 **Consultez votre revue sur le site EM-consulte\*** ([www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)) dans ses versions française et anglaise.
- 3 **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**



- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

- 4 **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail ([infos@elsevier-masson.fr](mailto:infos@elsevier-masson.fr)).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

*Rédacteur en chef : J. Cambier*

*Indexations : Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).*

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

**Abonnez-vous en ligne sur : [www.elsevier-masson.fr/revue/BANM](http://www.elsevier-masson.fr/revue/BANM)**

\* L'accès à la version numérique de votre revue sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : [abo-institutions@elsevier-masson.fr](mailto:abo-institutions@elsevier-masson.fr)

Elsevier Masson SAS – Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros - RCS Nanterre B 542 037 031 - Locataire gérant de la Société d'édition de l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris SA.

---

---

*Printed in France*

*Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

---

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2010, Académie de Médecine, Paris

---

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart  
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville  
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 4<sup>e</sup> trimestre 2010 — N° 0190.  
commission paritaire n° 787 AD